

**UNTERSUCHUNG ÜBER VERÄNDERUNGEN DES
SERUMHARNSÄURESPIEGELS BEI PATIENTEN
MIT POLYNEURITIS
NACH MUSKULÄRER BELASTUNG**

Günter D. Müller

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0072

Aus der neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Schrader

UNTERSUCHUNG ÜBER VERÄNDERUNGEN DES SERUMHARNSÄURESPIEGELS
BEI PATIENTEN MIT POLYNEURITIS NACH MUSKULÄRER BELASTUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Günter D. Müller
aus Osterhofen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 12. 1976



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	2
Fragestellung	3
Bisherige Untersuchungen	5
Eigene Untersuchungen	7
1. Patientengut	7
2. Untersuchungsgang	7
3. Bestimmungsmethode für Harnsäure	8
Vorteile der Methode	10
4. Ergebnisse	11
Grundzüge des Harnsäurestoffwechsels	18
Harnsäureausscheidung	22
Diskussion	24
Zusammenfassung	25
Tabellarische Zusammenstellung	26 - 55
Literaturverzeichnis	56 - 62
Lebenslauf	

EINLEITUNG

Als "Polyneuritis" wird ein polytopes Krankheitsbild der peripheren Nerven bezeichnet, welches bei distaler Betonung mehr oder weniger symmetrisch mit der charakteristischen Symptomentrias: schlaffe Parese mit Areflexie, Störungen der Sensibilität und Störungen der Trophik im zugeordneten Versorgungsgebiet einhergeht. (BODECHTEL, SCHRADER, WIECK)

Die Ätiologie der Polyneuritiden ist außerordentlich vielgestaltig und in der Regel auch mehrschichtig; fast durchweg sind mehrere Kausalfaktoren beteiligt. Das ätiologische Spektrum beim polyneuritischen Symptomenkomplex reicht von Polyneuritis bei verschiedenen Infektionen, bei blastomatösen und granulomatösen Prozessen über toxische, dystrophische und traumatische Neuropathien, allergische und vaskuläre Polyneuritiden bis hin zu Tumoren des peripheren Nervensystems und der großen Gruppe der sogenannten idiopathischen Polyneuritiden, welche nach SCHRADER 50 % aller Polyneuritiden ausmacht. In welchem Ausmaß bei dieser Gruppe eine latente diabetische und uriko-pathische Stoffwechsellage eine Rolle spielt, ist noch unklar (LAHODA und ROSS).

PROBLEMSTELLUNG

Das Verhalten des Serumharnsäurespiegels bei Krankheiten des Nervensystems steht seit der Beschreibung des sog. Lesch-Nyhan-Syndroms durch CATEL u. SCHMIDT 1959 und LESCH u. NYHAN 1964 im Mittelpunkt des Interesses.

Schon 1955 hatten OROWAN und HALDANE die These aufgestellt, daß die geistigen Leistungen des Menschen bedingt seien durch den ständigen Harnsäureüberschuß, der bei den Hominiden wegen des Fehlens des Enzyms Uricase gegeben sei.

Zwar ist ein Zusammenhang zwischen Serumharnsäurekonzentration und psychosozialen Merkmalen wie Intelligenz und Tatkraft nach wie vor umstritten, doch scheint zwischen Höhe der Harnsäurespiegel im Serum und der persönlichen Verhaltensweise eine gewisse ursächliche Beziehung zu bestehen.

LAHODA hat 1970 darauf hingewiesen, daß zu den Begleiterscheinungen der Gicht neben Gefäßkrankheiten und renalen Prozessen vor allem neurologische Komplikationen in Form von Plexusneuritiden, Migräne und Augenhintergrundveränderungen zu rechnen sind.

Nach einer genaueren Analyse dieser neurologischen Komplikationen konnten LAHODA und ROSS 1972 bei einer Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder die Urikopathie als direkt oder indirekt wirkenden pathogenetischen Faktor postulieren. Hierbei kann das klinische Bild vom Lesch-Nyhan-Syndrom über cerebro-vaskuläre Komplikationen und Migräneformen bis hin zum Morbus Parkinson und Krankheiten des peripheren Nervensystems reichen.

Grundlagen und Ausgangspunkte der vorliegenden Untersuchungen:

1. Die Pathogenese der diphtherischen Polyneuropathie wird wenigstens zum Teil auf einen geschädigten Metabolismus in den Schwannschen Zellen zurückgeführt. So konnte MATHESON einen verminderten Einbau von radioaktiv markiertem ^{14}C -Glycin demonstrieren, ausgelöst durch verabreichtes Diphtherie-Toxin. Da Glycin in ausgedehntem Maße zur de-novo-Purinsynthese verwandt wird und der Ein-

bau markierten ^{14}C -Glycins seit BENEDICT sogar als Parameter für die de-novo-Purinsynthese gilt, erhebt sich die Frage, ob nicht ein gestörter Purinmetabolismus Ursache der Befunde von MATHESON sein kann.

2. Unter den Krankheiten des peripheren Nervensystems ist nach LA-HODA und ROSS die Uricopathie trotz fehlender morphologischer Befunde als pathogenetischer Faktor zu vermuten bei Karpaltunnelsyndrom, Wurzelschädigungen und Ischiassyndrom sowie bei der großen Gruppe der idiopathischen Polyneuritiden.
3. Schon 1931 berichtete MACKH über einen Patienten mit progressiver Muskelatrophie und chronischer schwerer Gicht, bei dem in der differentialdiagnostischen Überlegung die Diagnose chronische Polyneuritis durch Gicht als das Wahrscheinlichste erschien.
4. KRIZEK und STEPANEK konnten 1966 belegen, daß schon ein vierwöchiges gymnastisches Training bei Gichtpatienten die Anstiege der Serumharnsäurewerte nach muskulärer Belastung kürzer und weniger hoch ausfallen läßt.

Fragestellung

Es schien geboten, bei Patienten mit Polyneuritis die Reaktion des Serumharnsäurespiegels auf muskuläre Belastung zu untersuchen, um Rückschlüsse auf einen möglicherweise veränderten Energiestoffwechsel oder Purinstoffwechsel bei dieser Krankheit ziehen zu können und um krankengymnastische Übungen, wie sie bei Patienten mit Polyneuritis doch in ausgedehntem Maße angewandt werden, auch im Hinblick auf etwaige Folgen bezüglich des Harnsäurespiegels abzuklären.

Die durchgeführten Untersuchungen hatten zum Ziel, zur Beantwortung folgender Fragen beizutragen:

1. Wie reagiert der Serumharnsäurespiegel bei Patienten mit Polyneuritis auf muskuläre Belastung?
2. Lassen sich Unterschiede zu den Befunden bei gesunden Probanden ermitteln?

3. Lassen sich Schlüsse auf die Ursache dieser bestimmten Reaktionsweise der Serumharnsäurespiegel ziehen?

BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Bei muskulärer Belastung steigen die Serumharnsäurewerte an, wie aus Arbeiten von RAKESTRAW, NICHOLS und Mitarb., ZACHAU-CHRISTIANSEN und SCHMIDT und Mitarb. hervorgeht. Diese deutliche Tendenz in Richtung auf Hyperurikämie zeigt sich bei allen Autoren, obwohl nur ZACHAU-CHRISTIANSEN und SCHMIDT und Mitarb. eine größere Anzahl von Probanden in parallelen Versuchsreihen untersuchten.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß neben den Bestimmungsmethoden für Harnsäure auch die Art der Belastung und der Trainingszustand der Probanden teilweise erheblich differierten. In welchem Ausmaß der Trainingszustand den Serumharnsäurespiegel und vor allem dessen Änderung bei Belastung beeinflussen kann, zeigen die Arbeiten von BOSCO und Mitarb. bzw. KRIZEK und STEPANEK. Zur Erklärung der Hyperurikämie bei Belastung wurden vor allem renale Faktoren diskutiert. NICHOLS u. a. konnten demonstrieren, daß während der Belastungsphase eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, während der Erholungsphase eine verminderte tubuläre Sekretionsrate die Uratausscheidung hemmen.

Die tubuläre Sekretionshemmung wurde auf kompetitive Lactat-Sekretion zurückgeführt, was experimentell auch von BURCH und KURKE belegt werden konnte.

In jüngster Zeit mehren sich die Befunde, die auf einen mehr unmittelbaren Zusammenhang zwischen Purinstoffwechsel und Energiestoffwechsel bzw. Muskelstoffwechsel hinweisen:

DOSMAN u. a. konnten für die Hyperurikämie bei Herzinfarktpatienten weder Hyperlactacidämie noch verminderte renale Urat-Clearance noch andere Ursachen finden. Als auslösenden Faktor für den erhöhten Harnsäurespiegel, den auf ein Vierfaches vergrößerten Harnsäurepool und den erhöhten täglichen Harnsäureumsatz diskutierten sie veränderte Aktivitäten der Schrittmacherenzyme in der de-novo-Purinsynthese, wie sie von HOLMES und Mitarb. experimentell belegt wurden.

Die Harnsäureerhöhungen im Serum von Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva Erb sind nach LAHODA (24) auf vermehrten Nukleotid-

abbau zurückzuführen, wobei das Enzym Xanthinoxidase stimulierend oder induzierend auf die Dephosphorylierende Aktivität des Bindegewebes wirkt. Ob allerdings dephosphorylierende Enzyme, die nach BOURNE und GOLARZ bei Muskeldystrophie erhöht sind, auch beim Gesunden eine Rolle im Muskelstoffwechsel oder Energiestoffwechsel spielen, erscheint fraglich, da sie beim Gesunden nicht oder nur in ganz geringer Konzentration nachweisbar sind (BOURNE).

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Anstieg der Serumharnsäurewerte nach Belastung, der in der Literatur eindeutig belegt ist, zur Zeit noch nicht eindeutig und befriedigend erklärt werden kann.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Patientengut

In der vorliegenden Arbeit werden die Serumharnsäurespiegel von 19 ambulanten Patienten aus dem Krankengut der Universitäts-Nervenklⁱnⁱk München untersucht. Von den Patienten waren 5 Frauen im Alter von 42 bis 63 Jahren und 14 Männer zwischen 41 und 68 Jahren. Die Diagnose war nach den üblichen klinischen Kriterien (BODECHTEL, SCHRADER, HOPF) in der Universitäts-Nervenklⁱnⁱk München gestellt worden. Keiner der Patienten hatte Gichtsymptome; Eigenanamnese und Familienanamnese boten keinen Hinweis auf Gicht. Dennoch lagen die Ausgangswerte bei vier männlichen Patienten über dem von LAHODA (23) angegebenen Grenzwert von 6,4 mg% (Pat. Nr. 5 K. W., Pat. Nr. 9 H. G., Pat. Nr. 14 X. U., Pat. Nr. 15 B. M.).

Um eine durch physisches Training veränderte Stoffwechsella^ge im Sinne von BOSCO und Mitarb. und von KRIZEK und STEPANEK auszuschließen, untersuchten wir nur Patienten, die keiner ausgedehnteren Krankengymnastik unterzogen wurden.

2. Untersuchungsgang

Das Untersuchungsprogramm wurde am Vormittag durchgeführt. Die Patienten hatten ein genormtes Frühstück zu sich genommen. Man kann davon ausgehen, daß die Harnsäurewerte, wenn überhaupt, bei allen Personen in gleicher Weise beeinflußt wurden.

Wegen des unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Allgemeinzustandes der Patienten war es völlig unmöglich, von allen dieselbe muskuläre Belastung für eine bestimmte Zeit zu fordern. Aus diesem Grund belasteten wir die Patienten wie ZACHAU-CHRISTIANSEN bis zu leichtem Schwitzen.

Die Belastung bestand in Treten auf einem Fahrradergometer nach Astrand, wobei jeder Patient bei mäßig eingestelltem Widerstand in etwa 10 Minuten zu leichtem Schwitzen kam, ohne dyspnoisch geworden

zu sein.

Die Konzentration der Serumharnsäure wurde aus venösem Blut der Patienten bestimmt; die erste Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor Beginn der Belastung auf dem Ergometer.

Zur genauen Verlaufskontrolle wurde nach Belastung nicht nur eine Blutprobe entnommen, sondern es erfolgten drei Blutentnahmen innerhalb der ersten 2 Stunden: 30, 60 und 120 Minuten nach Belastung entnahmen wir die weiteren Blutproben.

Von den einzelnen Blutproben wurden jeweils drei Bestimmungen durchgeführt.

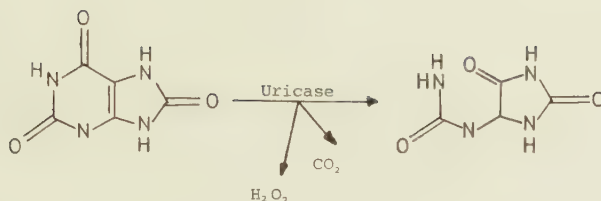
Bis zur Beendigung des gesamten Untersuchungsprogramms nahmen die Patienten keine Nahrung zu sich, um den Harnsäurespiegel nicht nachträglich durch exogene Purinaufnahmen zu beeinflussen.

3. Bestimmungsmethode für Harnsäure

Die Serumharnsäurewerte wurden bestimmt mit der direkten colorimetrischen Uricase-Katalase-Farbreaktion, modifiziert nach KAGEYAMA. Diese ist als Testkombination "Urica-quant" (Boehringer Mannheim) im Handel.

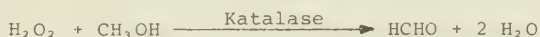
Prinzip der Methode

Unter Katalyse des Enzyms Uricase (EC 1.7.3.3.)¹ wird Harnsäure unter Abspaltung eines Moleküls Wasserstoffperoxyd zu Allantoin abgebaut:

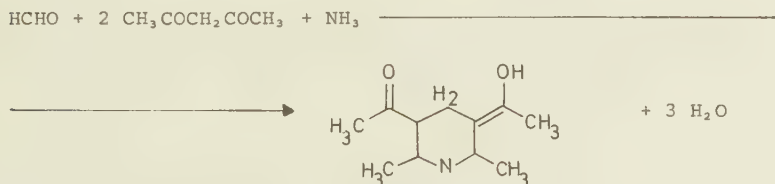


¹ EC-Nummern zitiert nach Barman: Enzyme Handbook (1)

Das freiwerdende Reaktionsprodukt Wasserstoffperoxyd bildet unter Einwirkung von Katalase (EC 1.11.1.6.) aus Methanol Formaldehyd:



Dieser Formaldehyd wird nach NASH umgesetzt in der sog. Hantzschschen Kondensation: Bei neutralem pH und in Gegenwart eines Überschusses von Ammonium-Ionen entsteht aus Formaldehyd und Acetylaceton der gelbe Farbstoff 3.5.-Diacetyl-1.4.-dihydrolutidin:



Das entstandene 3.5.-Diacetyl-1.4.-dihydrolutidin absorbiert im Bereich des sichtbaren Lichtes mit einem Maximum bei 410 nm und lässt sich colorimetrisch quantitativ bestimmen, wobei die breite Absorptionsbande des Farbstoffs die Messung im Wellenbereich von 400 bis 420 nm erlaubt (BERGMEYER).

Spezifität und Präzision der Methode

Das Enzym Uricase reagiert hochspezifisch mit Harnsäure (BARMAN). Katalase katalysiert bei Anwesenheit von H_2O_2 die Oxydation kurzkettiger aliphatischer Alkohole (vornehmlich Methanol) zu den entsprechenden Aldehyden.

Bei einem Mittelwert der Harnsäurespiegel von 5,5 mg/100 ml beträgt die Standardabweichung $s = 0,15$ mg%. Daraus errechnet sich ein Variationskoeffizient von 2,5 % (BERGMEYER). KAGEYAMA fand sofar einen Variationskoeffizienten von nur 1,2 %.

Die Ergebnisse werden nicht verfälscht durch Lipämie oder Blutglucose.

Leichte Hyperbilirubinämie oder leicht Hämolyse haben keinen Einfluß auf das Bestimmungsergebnis.

Beeinflussung der Methode durch Pharmaka ist nicht bekannt. (MERTZ (30), KAGEYAMA, BERGMEYER)

Vorteile der Methode

Im Vergleich zum bisher als Standard-Referenzverfahren gebräuchlichen Uricase-UV-Test nach PRAETORIUS und POULSEN ist beim Uricase-Katalase-Farbttest der apparative Aufwand geringer, da die Absorption des 3.5.-Diacetyl-1.4.-dihydrolutidin im Bereich des sichtbaren Lichtes gemessen werden kann.

Außerdem ist die hier verwandte Methode wegen ihrer unkomplizierten Technik sehr gut zu Serienbestimmungen geeignet, wobei die Reproduzierbarkeit besser ist als beim Uricase-UV-Test (MERTZ (39)).

Eine Enteiweißung der Seren vor der Bestimmung ist nicht nötig.

Die Ergebnisse des Farbtestes nach KAGEYAMA korrelieren nach MERTZ (30) sehr gut mit denen des Uricase-UV-Testes; der Korrelationskoeffizient beträgt 0,9976.

4. Ergebnisse

Wie aus beigefügten Tabellen und Graphiken ersichtlich ist, zeigte sich bei den Patienten mit Polyneuritis im Gegensatz zu den Ergebnissen von Untersuchungen mit gesunden Probanden die deutliche Tendenz in Richtung auf einen Abfall der Serumharnsäurewerte. Im Durchschnitt fielen die Harnsäurespiegel um - 0,15 bis - 0,17 mg%.

Tab. 1 Verlauf der Serumharnsäure nach Belastung (mg%)

	v. B.	30'n.	60'n.	120'n.
1. R. H.	4,94	4,44	4,38	4,54
2. N. H.	3,72	3,56	3,50	3,30
3. S. F.	5,82	5,53	5,61	5,44
4. Sch.B.	5,70	5,52	5,60	5,47
5. K. W.	6,83	6,66	6,72	6,66
6. C. T.	5,62	5,83	5,81	5,82
7. F. D.	4,72	4,34	4,53	4,64
8. M. M.	5,52	5,30	5,33	5,20
9. H. G.	7,59	7,27	7,44	7,64
10. H.B.-S.	3,80	3,99	4,05	3,76
11. E. R.	5,45	5,81	5,60	5,63
12. K. O.	5,65	5,28	5,55	5,62
13. S. G.	3,45	3,23	3,15	3,36
14. X. U.	7,72	7,84	7,95	7,77
15. B. M.	6,82	6,55	6,66	6,64
16. A. D.	5,75	5,36	5,49	5,43
17. H. R.	4,22	3,97	4,16	3,98
18. O. M.	5,09	4,85	5,03	4,82
19. S. B.	3,72	3,62	3,42	3,57

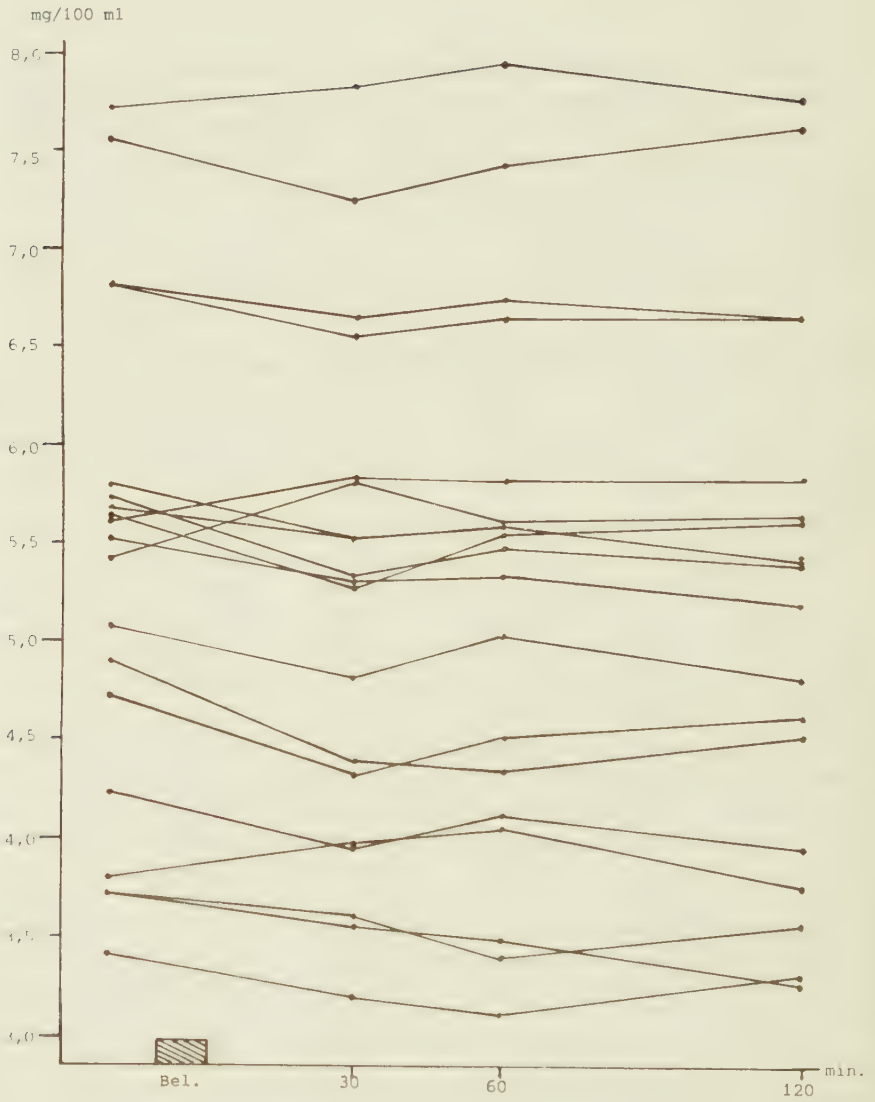


Abb. 1 Verlauf der Serumharnsäure nach Belastung (mg%).

Dieser Abfall ist statistisch hoch signifikant.

Im einzelnen kamen wir bei unseren Untersuchungen zu folgendem Ergebnis (die Tabellen zeigen jeweils die prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert):

30 Minuten nach Belastung lag das arithmetische Mittel der Harnsäurewerte mit 5,20 mg% um 0,17 mg% niedriger als das Mittel der Ausgangswerte (5,37 mg%).

Die Harnsäurespiegel fielen innerhalb der ersten halben Stunde bei 15 Patienten, von denen 7 um diese Zeit den tiefsten Wert erreicht hatten (größter Abfall: - 0,50 mg%, geringster Abfall: - 0,10 mg%).

Mit einem Ansteigen der Harnsäurespiegel hatten 4 Personen auf die Belastung reagiert (Erhöhung zwischen + 0,12 und + 0,36 mg%), wobei zwei Spiegel nicht mehr weiter ansteigen sollten. (Abb. 2)

60 Minuten nach Belastung fanden wir ebenfalls einen Mittelwert von 5,20 mg% Harnsäure in 100 ml Serum, was einem durchschnittlichen Absinken gegenüber dem Ausgangswert von - 0,17 mg% entspricht.

Der Wert nach einer Stunde lag bei 15 Personen wie vorher unter dem Spiegel vor Belastung (Abfälle um 0,06 bis 0,56 mg%); 3 Personen davon hatten um diese Zeit ihren tiefsten Wert.

4 Personen hatten weiterhin erhöhte Harnsäurewerte (Anstiege um 0,15 bis 0,25 mg%), davon zwei den höchsten Wert innerhalb des Untersuchungszeitraumes. (Abb. 3)

120 Minuten nach Belastung war das durchschnittliche Absinken der Harnsäurekonzentration gegenüber den Ausgangswerten mit - 0,15 mg% etwas geringer als nach 30 und 60 Minuten.

Ein Wert aus der Gruppe der vorher abgefallenen Werte stieg über den Ausgangswert (Pat. Nr. 9 H. G.), bei einem aus der Gruppe der Hyperuricämien (Pat. Nr. 10 H. B.-S.) war das Umgekehrte der Fall.

15 Harnsäurespiegel waren um 0,03 bis 0,42 mg% unter den Ausgangswert abgefallen, wobei sie bei 5 Patienten erst jetzt ihren tiefsten Wert erreichten.

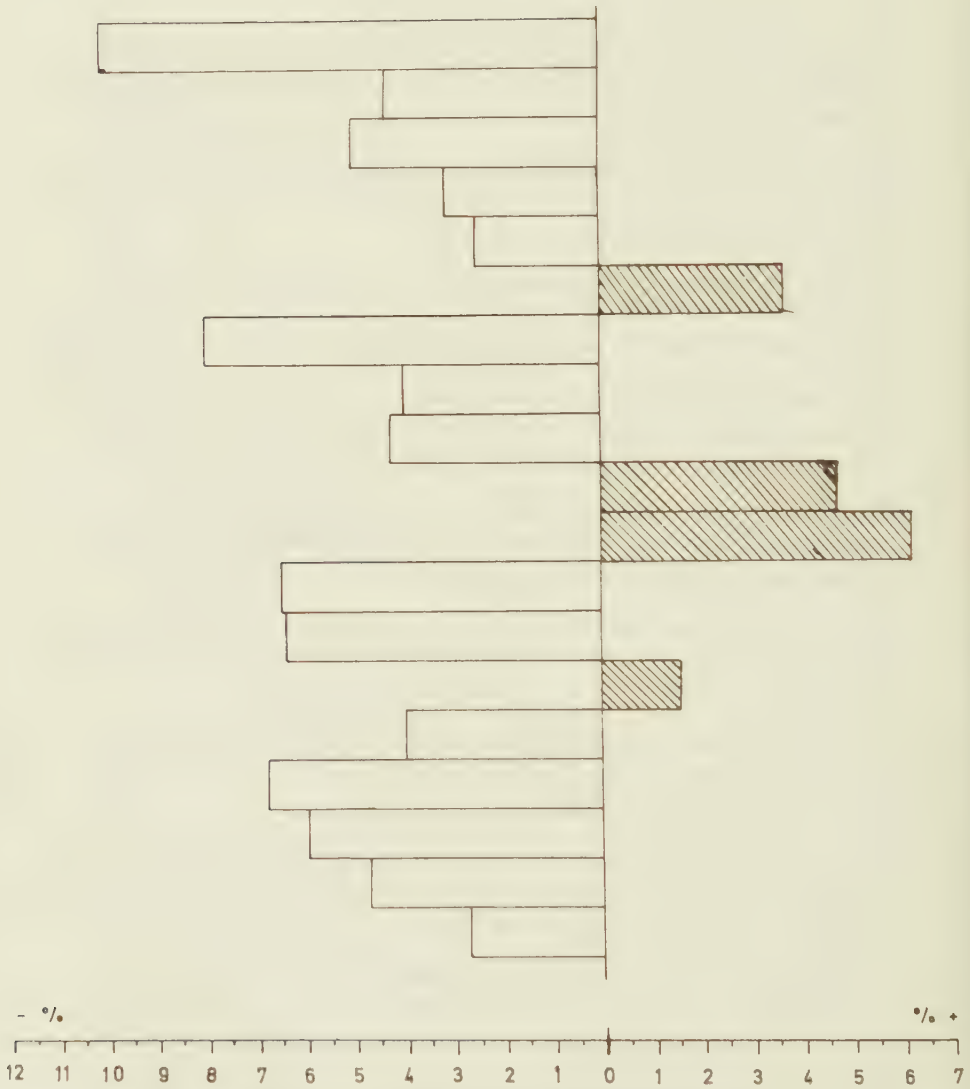


Abb. 2 Verlauf der Serumharnsäurewerte bei Belastung.
Änderung gegenüber dem Ausgangswert 30 Minuten nach Belastung.

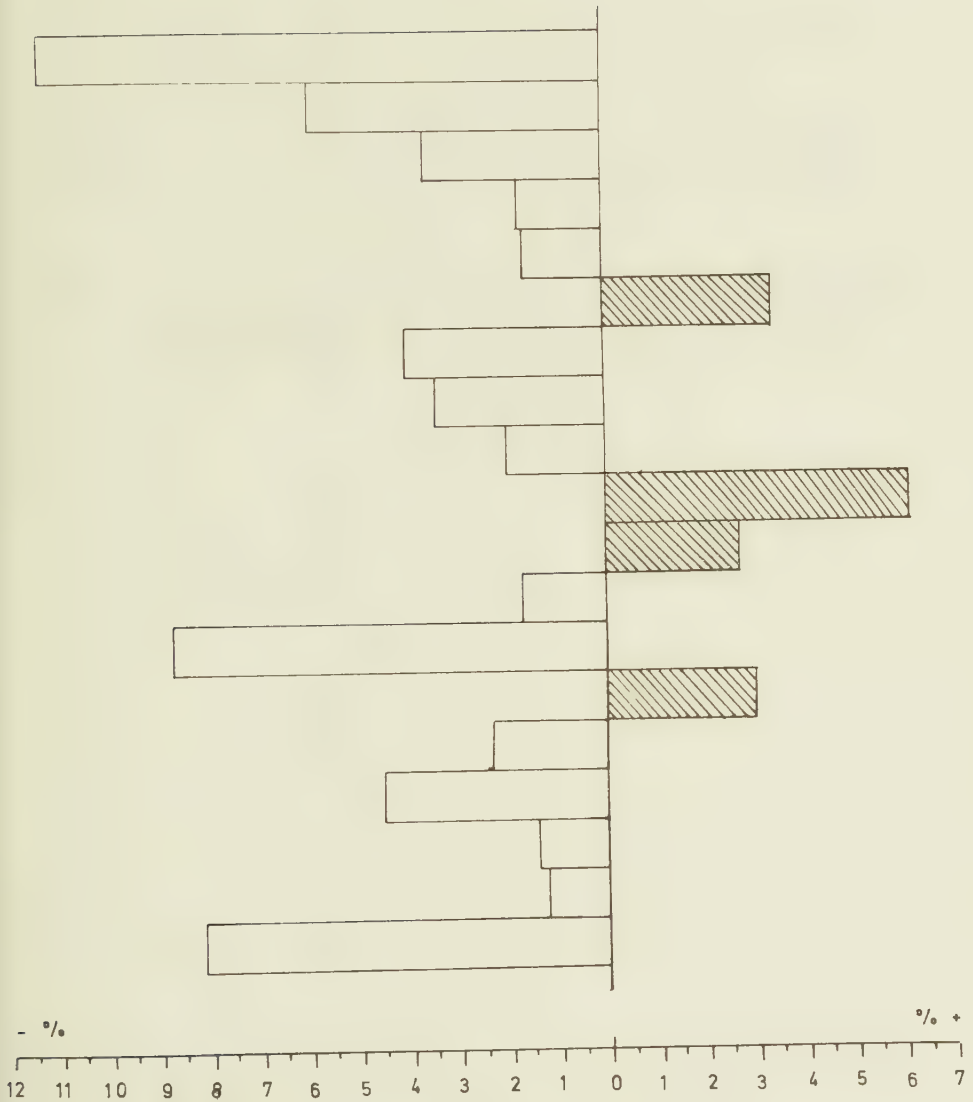


Abb. 3 Verlauf der Serumharnsäurewerte bei Belastung.
 Änderung gegenüber dem Ausgangswert 60 Minuten nach Belastung.

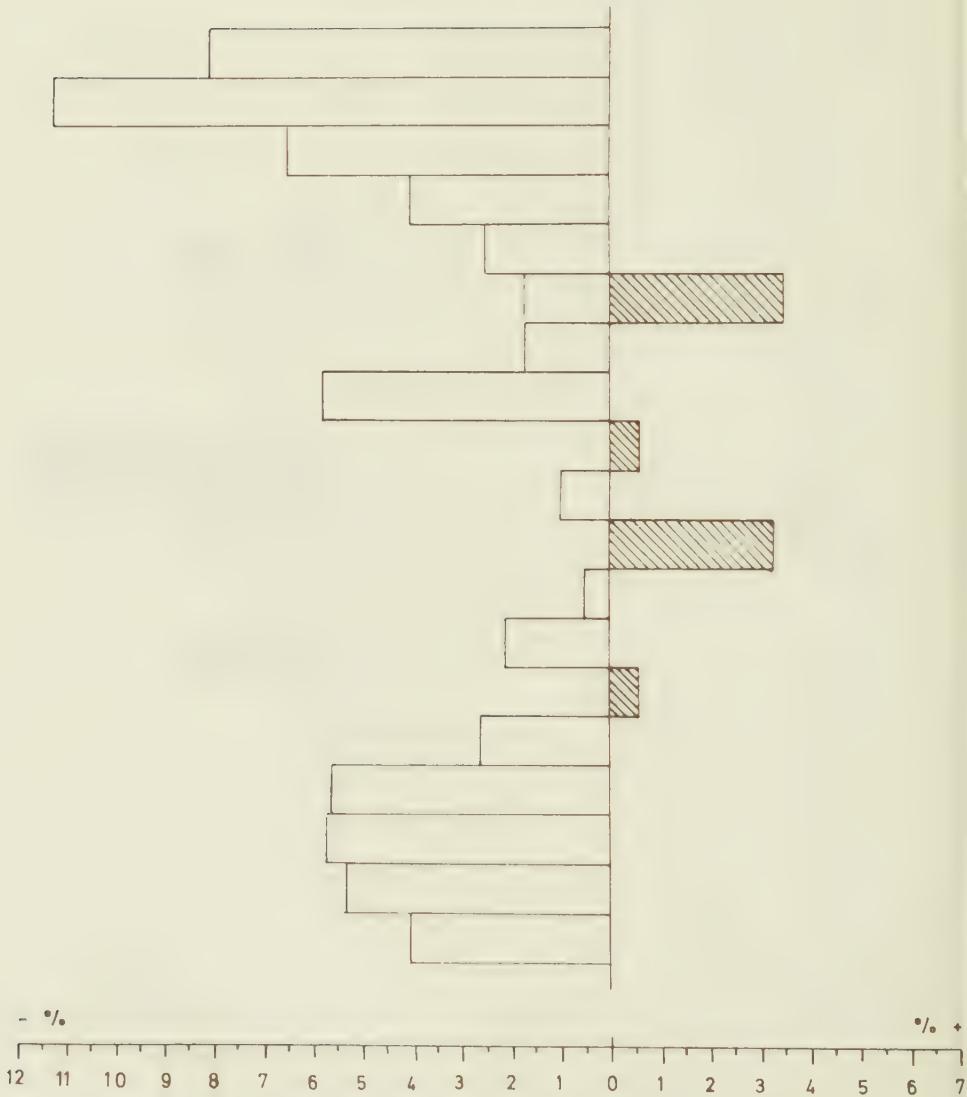


Abb. 4 Verlauf der Serumharnsäurewerte bei Belastung.
Änderung gegenüber dem Ausgangswert 120 Minuten nach Belastung.

4 Harnsäurespiegel lagen über dem Ausgangswert (um + 0,05 bis + 0,2 mg%).

Die statistische Auswertung mit Varianzanalyse (F-Test) ergab:

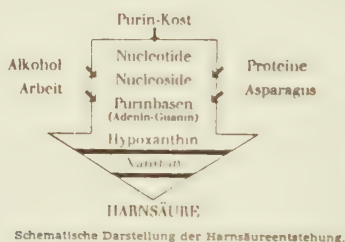
Bei der großen Anzahl von 19 und 76 Freiheitsgraden ist der Schwellenwert der F-Verteilung gleich 2,4 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,005$.

Die berechneten F-Werte liegen alle weit darüber. Verglichen mit dem Mittel vor Belastung unterscheiden sich daher die Mittel der Meßwerte zu den drei Zeitpunkten nach Belastung je hoch signifikant ($p = 0,01$).

GRUNDZÜGE DES HARNSÄURESTOFFWECHSELS

Nach BURIAN und SCHUR stammt die Harnsäure im menschlichen Serum zum Teil aus den Purinen der Nahrung ("exogene Harnsäure"), zum Teil aus den im Körper synthetisierten Purinen ("endogene Harnsäure").

Die endogene Harnsäure entsteht unabhängig von der Zufuhr von Nahrungspurinen im dissimilatorischen Purinstoffwechsel von Zellkern und Zytoplasma.



Harnsäureentstehung nach LAHODA (24)

Synthese der endogenen Purine

Der Stoffwechselweg geht aus von 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PPPP) und führt durch successive Anlagerung kleinster Molekülgruppen aus den Bausteinen Glutamin, Asparaginsäure, CO_2 , Glycin, Formyl-derivaten der Folsäure zu Inosin-5-Phosphat (IMP), dessen Basenteil Hypoxanthin nicht als Bestandteil der Nukleinsäuren vorkommt.

Einzelreaktionen des Syntheseweges bei HARBERS und bei HENDERSON und PATERSON.

Die Verbindung zum Aminosäurestoffwechsel über die Glycin-Inkorporation bei der de-novo-Purinsynthese bringt es mit sich, daß Harnsäure nicht nur das Endprodukt im Purinstoffwechsel darstellt, sondern auch eines der Stoffwechselprodukte im Aminosäurestoffwechsel.

Die erste Reaktion in der de-novo-Purinsynthese, die Bildung von 5-Phosphoribosyl-1-amin aus Glutamin und 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PrPP) ist irreversibel. Die Kinetik des diese Reaktion steuernden Enzyms, nämlich der Glutamin-Phosphoribosyl-Amido-transferase, wird von verschiedenen Purin-, sowie Pyrimidinnukleotiden zum Teil erheblich verändert (HOLMES u. Mitarb., Mc CORD, WYNGAARDEN).

Sie ist, abgesehen von den Änderungen der Substratkonzentrationen, einer der wesentlichen regulatorischen Faktoren der de-novo-Purinbiosynthese (GUTMANN und YÜ, WYNGAARDEN und KELLEY).

Das Produkt der Purinsynthese ist zunächst 5-Inosinsäure, deren Basenanteil Hypoxanthin nicht als Nukleinsäurenbestandteil vorkommt. Sie ist Ausgangspunkt für die Purinnukleotide und bei den abbauenden Reaktionen ("degradative shunt" (BENEDICT)) für Harnsäure.

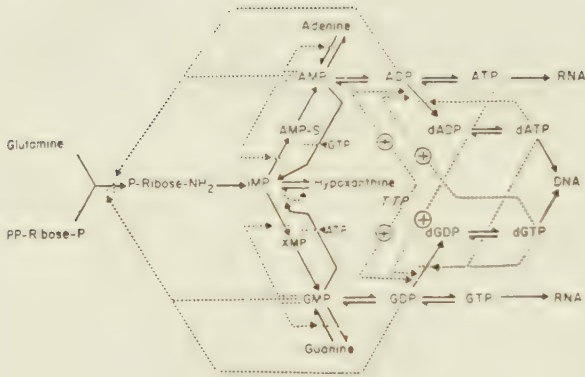
Als Zwischenprodukt des Purinnukleotids Adenylsäure (AMP) entsteht zunächst durch Aminierung der Inosinsäure in Stellung 6 Adenylsuccinat. Dieses nun wird in Fumarat und AMP gespalten.

Guanylsäure (GMP) entsteht nach Übertragung einer Aminogruppe von Glutamin auf Xanthinmonophosphat, welches in einem ersten Schritt aus Inosinsäure gebildet wurde.

Die Regulation der de-novo-Purinbiosynthese ist sehr komplex. Hierbei überwiegen die inhibitorischen Faktoren eines Feedbackmechanismus, welcher unten schematisch dargestellt ist. So steht GMP mit Guanin und PRPP in einem Gleichgewichtszustand, ebenso wie IMP mit Hypoxanthin und PRPP. Beide Reaktionen werden von der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase katalysiert.

Die bei der Purinsynthese entstandenen Nukleotide, wie IMP, GMP und AMP hemmen die Aktivität des Schrittmacherenzym Glutamin-Phosphoribosyl-Amidotransferase, so daß die Purinsynthese im Sinne einer Endprodukthemmung reguliert wird.

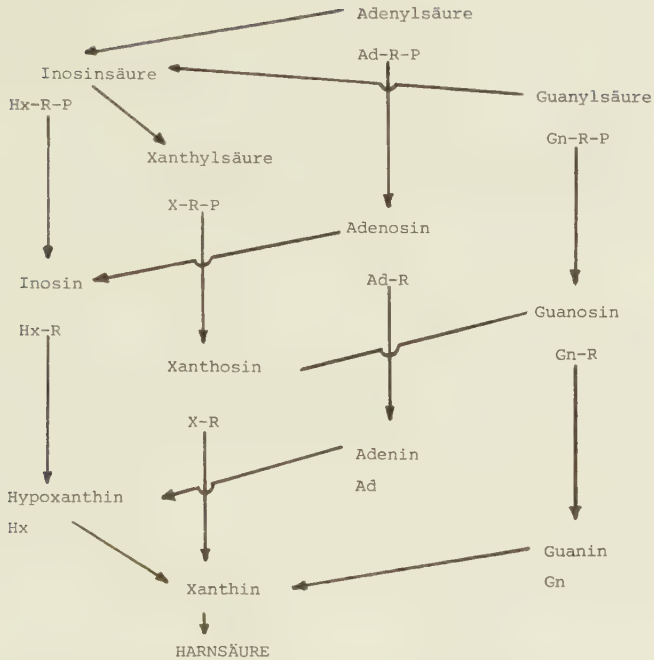
•



Schematische Darstellung der Rückkoppelungsmechanismen bei der Purinbiosynthese (n. WYNGAARDEN, Purine metabolism in man, 1973).

Katabolismus der Purinnukleotide-Endprodukt Harnsäure

Beim Menschen ist das Endprodukt des Abbauweges der Purin enthaltenen Nukleotide die Harnsäure. Dies geschieht bei der Ratte vor allem im Dünndarm (OH und Mitarb.) und in der Milz, gefolgt von Niere, Lunge und Testikeln (FRIEDMAN und BYERS). Sicherlich entsteht auch in der Muskulatur Harnsäure. Dabei beinhaltet der Katabolismus der Nukleotide an enzymatischen Reaktionen Dephosphorylierung, Desaminierung, Lösung der Glykosebindung und Oxydation. Diese vorgenannten Reaktionen führen in jedem Fall zunächst zum Xanthin, der Vorstufe der Harnsäure. Die Oxydation des Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure bewirkt das Enzym Xanthinoxidase, ein Flavoprotein, welches beim Menschen nur in der Leber und in der Dünndarmmucosa in hoher Aktivität vorkommt (WYNGAARDEN und KELLEY). Zusätzlich stimuliert die Xanthinoxidase die dephosphorylierende Aktivität des Muskelbindegewebes bei Muskeldystrophie (LAHODA (25)).



Schema des Purinabbaues (aus HENDERSON und PATERSON).

Harnsäurepool, Turnoverrate, physikalisches und chemisches Verhalten

Der gesamte Harnsäurepool beträgt normalerweise beim Menschen etwa 1,2 g (0,9 - 1,6 g) (GUTMAN und YÜ). Davon werden durchschnittlich 60 % (45 - 85 %) täglich neu gebildet.

Bei einem Blut-pH-Wert von 7,35 ist Harnsäure bis zu einer Konzentration von 6,4 mg/100 ml löslich (PETERS und VAN SLYKE).

Unter physiologischen Bedingungen scheint auch eine Uratbindung an Plasmaeiproteinkörper zu bestehen. Dies bedeutet, daß bei Störung dieser Bindung mehr freie Harnsäure zur Ablagerung in den Geweben zur Verfügung steht. Bei physiologischen Harnsäurekonzentrationen sollen etwa 35 % der Gesamtharnsäure an Plasmaproteine gebunden sein (GREGER und Mitarb.).

Dieser Harnsäureanteil entgeht natürlich der renalen Harnsäureregulation, da dieser Anteil nicht frei filtrierbar ist.

Harnsäureausscheidung

Harnsäure wird auf verschiedenen Wegen aus dem Körper ausgeschieden. Zu vernachlässigen sind hierbei die Abgabe von Harnsäure über den Schweiß und die Milch (MERTZ (29)).

Die weitaus größte Bedeutung für die Harnsäureausscheidung hat zweifellos die Niere, da mit dem Urin 60 - 80 % ausgeschieden werden. Dabei unterliegt die Ausscheidung von Harnsäure einer Tag-Nacht-Rhythmik, die wiederum auf renale Regelungsfaktoren schließen läßt (HOHENEGGER und BRESNIK).

Diese renale Regulation schließt beim Menschen glomeruläre Filtration, tubuläre Reabsorption und tubuläre Sekretion ein (GUTMAN und YU). Hierbei wurden aktive Transportmechanismen sowohl für die Reabsorption, als auch für die Sekretion im proximalen Tubulus postuliert (ZINS und WEINER), welche in enger Beziehung zur aktiven Sekretion von organischen Säuren stehen. Da aber der Urin-pH-Wert keinen Einfluß auf die Harnsäureausscheidung besitzt, scheinen im Gegensatz zu anderen schwachen organischen Säuren Vorgänge im Sinne nichtionaler Diffusion keine Rolle zu spielen (WEINER und MUDGE). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Beeinflussung der renalen Ausscheidungsrate von Harnsäure durch Verbindungen, die im proximalen Tubulus aktiv sezerniert werden, wie Salicylat, Probenecid oder Phenylbutazon. Auch im Intermediärstoffwechsel anfallende Substanzen, wie Lactat und Betahydroxybutyrat beeinflussen den Serumharnsäurespiegel über eine kompetitive Hemmung der Harnsäuresekretion.

Der wichtigste extrarenale Ausscheidungsort für Harnsäure ist der Gastrointestinaltrakt. Diese "enterotrope" Harnsäurequote liegt etwa zwischen 15 % und 30 %. Dabei wird Harnsäure über den Speichel, Magen-, Gallen- und Pankreassaft ausgeschieden, wobei bisher nur im Bereich des Magens Untersuchungen über den Ausscheidungsmechanismus vorliegen. Es scheint sich um nichtionale Diffusion zu handeln (OH und Mitarb.). Diese, in den Gastrointestinaltrakt abgesonderte Harnsäure unterliegt nun der sogenannten bakteriellen Uricolyse, besonders durch Kolibakterien (SIVEN), was auch durch Versuche mit Bakterio-
statika nachgewiesen werden konnte, so daß im Stuhl normalerweise keine Harnsäure erscheint.

Ein weiterer uricolytischer Vorgang dürfte sich im Gewebe abspielen. Jedoch ist die Größenordnung dieses Geschehens normalerweise unbedeutend. Zwei Enzymsysteme, nämlich Veroperoxydase und Cytochrom-Cytochromoxydase sind in der Lage, Harnsäure zu spalten (WYNGAARDEN, KELLEY).

DISKUSSION

Für die statistisch signifikante Erniedrigung der Serumharnsäurespiegel bei 15 von 19 Patienten mit Polyneuritis nach muskulärer Belastung bieten sich verschiedene Denkmodelle an, die zu bestätigen bzw. zu widerlegen anderen Arbeiten vorbehalten bleiben muß. Zu- vor soll jedoch hier noch einmal erwähnt werden, daß bei 4 Patienten ein Anstieg der Serumharnsäure beobachtet wurde, wie dies schon aus Beobachtungen bei Gesunden bekannt ist (s. u.).

Um den Abfall der Serumharnsäurewerte zu beurteilen, sollte man auch kurz das Verhalten der Serumharnsäure bei Belastung von gesunden Personen in Betracht ziehen. Hierbei zeigten sich bei allen bisher in der Literatur angegebenen Untersuchungen (RAKESTRAW, NICHOLS, ZACHAU-CHRISTIANSEN) Anstiege der Harnsäurewerte in verschiedenem Ausmaß. Die Ursachen dieser Erhöhungen der Harnsäurewerte sind bis heute nicht restlos geklärt. So werden z. B. Faktoren diskutiert, die, wie Lactat oder Betahydroxybutyrat die Uratclearance wesentlich herabsetzen. Weiterhin stehen vermehrter Nukleotidabbau, Aktivitätserhöhung von Schrittmacherenzymen der de-novo-Purinbiosynthese oder ein im Harnsäuremetabolismus vermehrter Abbaushunt von Inosinsäure zu Harnsäure zur Diskussion. Nun kann es sich aber bei dem Abfall der Harnsäurewerte nach Belastung bei Patienten mit Polyneuritis grundsätzlich nur um einen verminderten Anfall oder um eine vermehrte Ausscheidung von Harnsäure handeln.

Ein vermindelter Anfall von Harnsäure wäre möglich, wenn, nachdem zweifellos bei Polyneuritis auch Veränderungen im Bereich des Muskelstoffwechsels bestehen, bei Belastung die Enzymaktivitäten im Bereich der de-novo-Purinbiosynthese vermindert wären. Dies würde eine verminderte Produktion von Purinnukleotiden bedeuten, mithin einen verminderten Anfall von Harnsäure.

Ebenso besteht die Möglichkeit, daß der Nukleotidabbau, wiederum auf Grund von veränderten Enzymaktivitäten herabgesetzt ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde der Verlauf der Serumharnsäurespiegel von 19 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Polyneuritis nach muskulärer Belastung auf dem Fahrradergometer, wobei jeweils Dreifachbestimmungen eines Ruhewertes, sowie der Werte nach 30, 60 und 120 Minuten durchgeführt wurden. Die Probanden hatten, zum Ausschluß exogener Verfälschungen der Ergebnisse, ein genormtes Frühstück zu sich genommen. Die Messung der Werte erfolgte nach der direkten colorimetrischen Uricase-Katalase-Farbreaktion, "Urica-quant" (Boehringer Mannheim).

Bei 4 Patienten ergab sich ein leichter Anstieg der Harnsäurewerte. Bei 15 Patienten zeigte sich jedoch die deutliche Tendenz eines Abfalles der Serumharnsäurewerte nach Belastung. Die statistische Auswertung ergab dabei einen signifikanten Abfall der Mittel der Meßwerte zu den drei Zeitpunkten nach Belastung, verglichen mit dem Mittel der Meßwerte vor Belastung ($p = 0,01$) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,005$.

Ausgehend vom Stoffwechsel der Harnsäure bieten sich zur Klärung dieses Abfalls der Serumharnsäurewerte nach muskulärer Belastung folgende Hypothesen an:

1. Die Enzymaktivitäten im Bereich der de-novo-Purinbiosynthese sind bei Patienten mit Polyneuritis bei Belastung vermindert.
2. Der Nukleotidabbau ist auf Grund von verminderten Enzymaktivitäten herabgesetzt.
3. Die renale Ausscheidung von Harnsäure ist erhöht.
4. Es bestehen veränderte Bindungsverhältnisse von Harnsäure an Plasmaproteine.
5. Vermehrte Harnsäureausscheidung über den Schweiß.

Tabellarische Zusammenstellung der Einzelwerte, graphische Darstellung des Verlaufes der Serumharnsäurewerte bei Belastung jedes einzelnen Probanden und Tabellen über die Änderungen der einzelnen Werte nach jeweils 30, 60 und 120 Minuten nach Belastung.

VERLAUF DER SERUMHARNSTÄUEREWERTE BEI BELASTUNG

WERTETABELLE :

1. R.H. , männl. , 55 J.

Vor Bel.	4,37 mg%	 4,54 mg%
	4,95 mg%	
	4,99 mg%	
30 min.	4,42 mg%	 4,44 mg%
	4,36 mg%	
	4,55 mg%	
60 min.	4,37 mg%	 4,38 mg%
	4,29 mg%	
	4,48 mg%	
120 min.	4,67 mg%	 4,54 mg%
	4,48 mg%	
	4,49 mg%	

2. N.H. , männl. , 43 J.

Vor Bel.	3,76 mg%	 3,72 mg%
	3,61 mg%	
	3,80 mg%	
30 min.	3,58 mg%	 3,56 mg%
	3,67 mg%	
	3,44 mg%	
60 min.	3,41 mg%	 3,50 mg%
	3,57 mg%	
	3,52 mg%	
120 min.	3,28 mg%	 3,30 mg%
	3,22 mg%	
	3,40 mg%	

3. S.F. , männl. , 59 J.

Vor Bel.	5,72 mg%	 5,82 mg%
	5,86 mg%	
	5,88 mg%	
30 min.	5,43 mg%	 5,53 mg%
	5,61 mg%	
	5,57 mg%	
60 min.	5,64 mg%	 5,61 mg%
	5,52 mg%	
	5,67 mg%	
120 min.	5,48 mg%	 5,44 mg%
	5,33 mg%	
	5,51 mg%	

4. Sch. B. , männl. , 56 J.

Vor Bel.	5,77 mg%	
	5,77 mg%	 5,70 mg%
30 min.	5,54 mg%	
	5,54 mg%	 5,71 mg%
60 min.	5,61 mg%	
	5,50 mg%	 5,60 mg%
120 min.	5,33 mg%	
	5,43 mg%	 5,47 mg%

5. K.W. , männl. , 68 J.

Vor Bel.	6,72 mg%	
	6,72 mg%	 6,83 mg%
30 min.	6,56 mg%	
	6,72 mg%	 6,56 mg%
60 min.	6,72 mg%	
	6,45 mg%	 5,72 mg%
120 min.	6,59 mg%	
	6,78 mg%	 6,56 mg%

6. C.T. , männl. , 45 J.

Vor Bel.	5,75 mg%	
	5,49 mg%	
	5,63 mg%	 5,62 mg%
30 min.	5,84 mg%	
	5,77 mg%	
	5,76 mg%	 5,83 mg%
60 min.	5,88 mg%	
	5,86 mg%	
	5,70 mg%	 5,81 mg%
120 min.	5,97 mg%	
	5,73 mg%	
	5,78 mg%	 5,82 mg%

7. F.D. , weibl. , 53 J.

Vor Bel.	4,84 mg%	
	4,71 mg%	
	4,53 mg%	 4,72 mg%
30 min.	4,34 mg%	
	4,29 mg%	
	4,41 mg%	 4,34 mg%
60 min.	4,56 mg%	
	4,44 mg%	
	4,60 mg%	 4,53 mg%
120 min.	4,72 mg%	
	4,64 mg%	
	4,57 mg%	 4,64 mg%

8. M.M. , männl. , 47 J.

Vor Bel.	5,64 mg%	
	5,43 mg%	
	5,51 mg%	 5,52 mg%
30 min.	5,38 mg%	
	5,21 mg%	
	5,33 mg%	 5,30 mg%
60 min.	5,41 mg%	
	5,26 mg%	
	5,32 mg%	 5,33 mg%
120 min.	5,27 mg%	
	5,19 mg%	
	5,15 mg%	 5,20 mg%

9. H.G. , männl. , 53 J.

Vor Bel.	7,68 mg%	
	7,51 mg%	
	7,59 mg%	 7,59 mg%
30 min.	7,37 mg%	
	7,24 mg%	
	7,20 mg%	 7,27 mg%
60 min.	7,42 mg%	
	7,53 mg%	
	7,38 mg%	 7,44 mg%
120 min.	7,53 mg%	
	7,69 mg%	
	7,72 mg%	 7,64 mg%

10. H.B-S. , weibl. , 49 J.

Vor Bel.	3,86 mg%	
	3,71 mg%	
	3,85 mg%	 3,80 mg%
30 min.	4,02 mg%	
	3,90 mg%	
	4,07 mg%	 3,99 mg%
60 min.	4,13 mg%	
	3,95 mg%	
	4,08 mg%	 4,05 mg%
120 min.	3,72 mg%	
	3,69 mg%	
	3,87 mg%	 3,76 mg%

11. E.R. , männl. , 41 J.

Vor Bel.	5,56 mg%	
	5,41 mg%	
	5,39 mg%	 5,45 mg%
30 min.	5,33 mg%	
	5,91 mg%	
	5,59 mg%	 5,81 mg%
60 min.	5,68 mg%	
	5,54 mg%	
	5,50 mg%	 5,60 mg%
120 min.	5,72 mg%	
	5,54 mg%	
	5,53 mg%	 5,63 mg%

12. K.O. , männl. , 48 J.

Vor Bel.	5,56 mg%	
	5,65 mg%	
	5,74 mg%	 5,65 mg%
30 min.	5,39 mg%	
	5,25 mg%	
	5,22 mg%	 5,28 mg%
60 min.	5,48 mg%	
	5,57 mg%	
	5,60 mg%	 5,55 mg%
120 min.	5,71 mg%	
	5,62 mg%	
	5,54 mg%	 5,62 mg%

13. S.S. , weibl. , 42 J.

Vor Bel.	3,56 mg%	 3,45 mg%
	3,47 mg%	
	3,34 mg%	
30 min.	3,21 mg%	 3,23 mg%
	3,13 mg%	
	3,30 mg%	
60 min.	3,09 mg%	 3,15 mg%
	3,15 mg%	
	3,21 mg%	
120 min.	3,47 mg%	 3,36 mg%
	3,29 mg%	
	3,35 mg%	

14. X.U. , männl. , 53 J.

Vor Bel.	7,83 mg%	 7,72 mg%
	7,64 mg%	
	7,71 mg%	
30 min.	7,94 mg%	 7,84 mg%
	7,81 mg%	
	7,79 mg%	
60 min.	8,05 mg%	 7,95 mg%
	7,89 mg%	
	7,91 mg%	
120 min.	7,69 mg%	 7,77 mg%
	7,75 mg%	
	7,87 mg%	

15. B.M. , männl. , 34 J.

Vor Bel.	6,95 mg%	 6,82 mg%
	6,81 mg%	
	6,72 mg%	
30 min.	6,63 mg%	 6,65 mg%
	6,54 mg%	
	6,48 mg%	
60 min.	6,77 mg%	 6,66 mg%
	6,65 mg%	
	6,56 mg%	
120 min.	6,73 mg%	 6,64 mg%
	6,59 mg%	
	6,61 mg%	

15. A.D. , männl. , 42 J.

Vor Bel.	5,72 mg%	 5,75 mg%
	5,71 mg%	
	5,71 mg%	
30 min.	5,43 mg%	 5,36 mg%
	5,20 mg%	
	5,30 mg%	
60 min.	5,47 mg%	 5,43 mg%
	5,56 mg%	
	5,40 mg%	
120 min.	5,51 mg%	 5,43 mg%
	5,70 mg%	
	5,41 mg%	

17. H.R. , männl. , 41 J.

Vor Bel.	4,25 mg%	 4,22 mg%
	4,13 mg%	
	4,30 mg%	
30 min.	3,98 mg%	 3,97 mg%
	3,87 mg%	
	4,06 mg%	
60 min.	4,13 mg%	 4,15 mg%
	4,20 mg%	
	4,20 mg%	
120 min.	4,08 mg%	 3,98 mg%
	3,95 mg%	
	4,03 mg%	

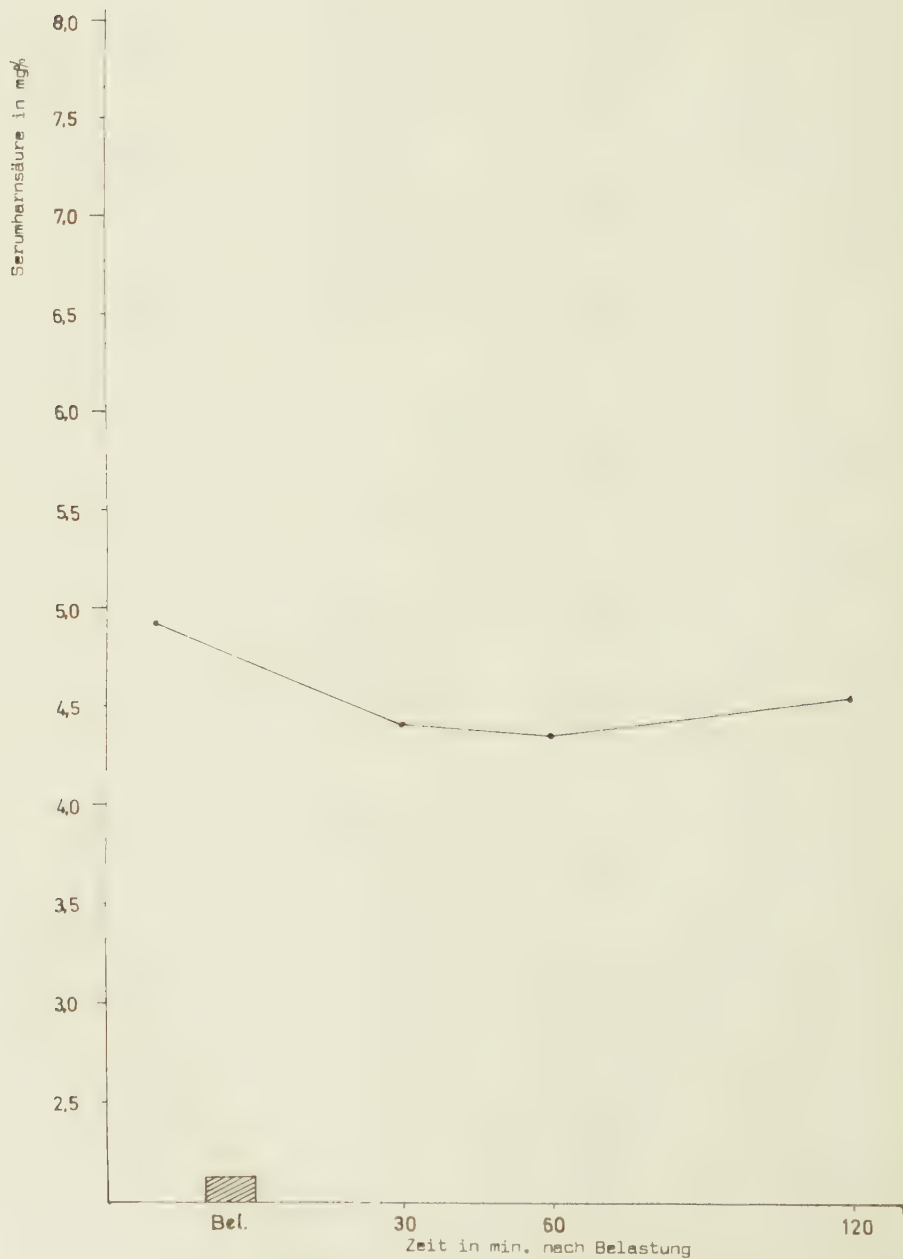
18. O.M. , weibl. , 56 J.

Vor Bel.	4,77 mg%	 5,09 mg%
	5,13 mg%	
	5,17 mg%	
30 min.	4,46 mg%	 4,85 mg%
	4,96 mg%	
	4,72 mg%	
60 min.	5,10 mg%	 5,03 mg%
	5,00 mg%	
	4,96 mg%	
120 min.	4,87 mg%	 4,82 mg%
	4,71 mg%	
	4,90 mg%	

19. 6.8. , weibl. , 46 J.

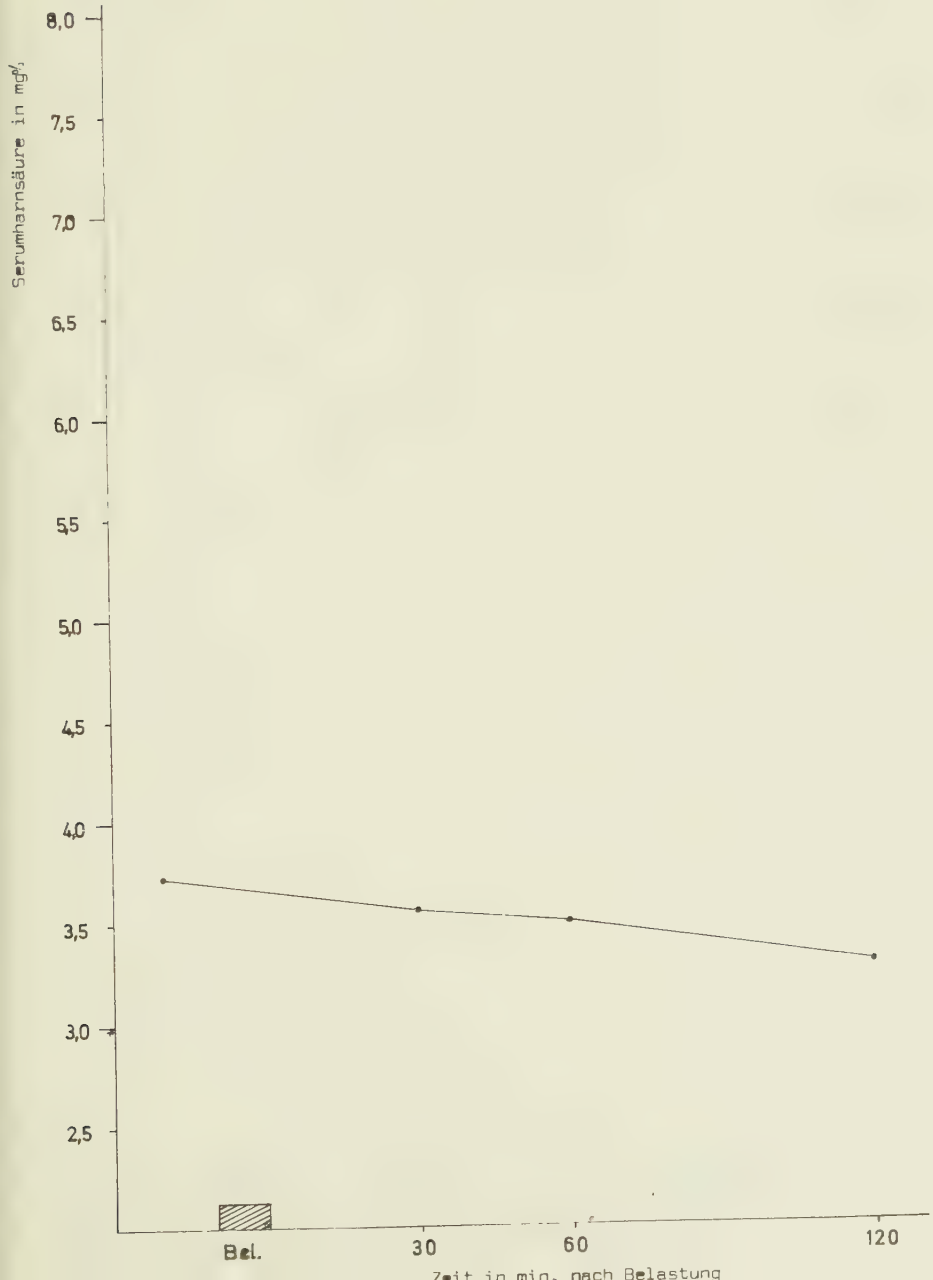
vor Bei.	3,75 mg%	
	3,51 mg%	
	3,32 mg%	 3,72 mg%
30 min.	3,64 mg%	
	3,53 mg%	
	3,69 mg%	 3,52 mg%
60 min.	3,57 mg%	
	3,41 mg%	
	3,35 mg%	 3,42 mg%
120 min.	3,59 mg%	
	3,46 mg%	
	3,67 mg%	 3,57 mg%

- 34 -
VERLAUF DER SERUMHARNSTÄUEREWERTE BEI BELASTUNG
P. R.H., männl., 55 J.



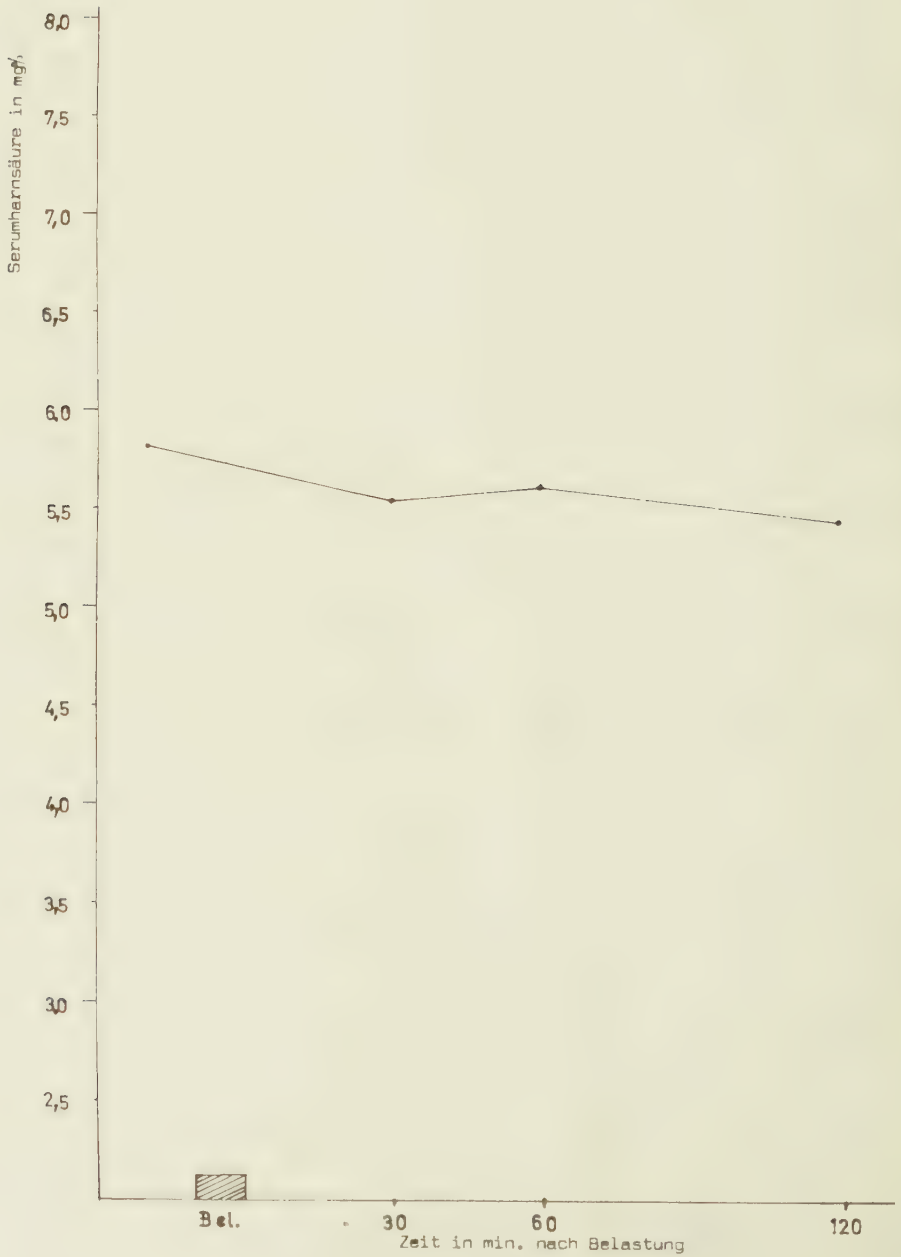
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG:

2. N.H., männl., 43 J.

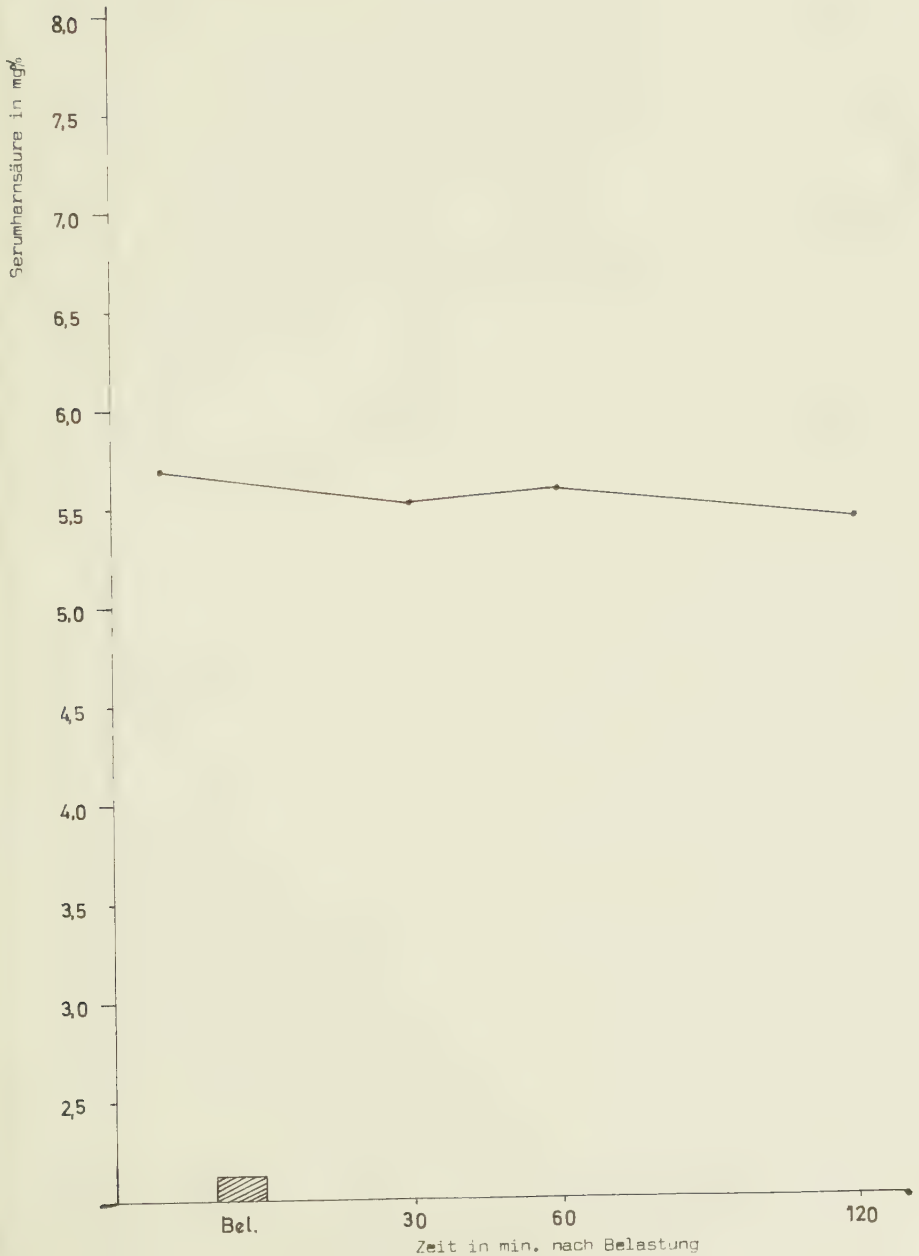


VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

3. S.F., männl., 59 J.

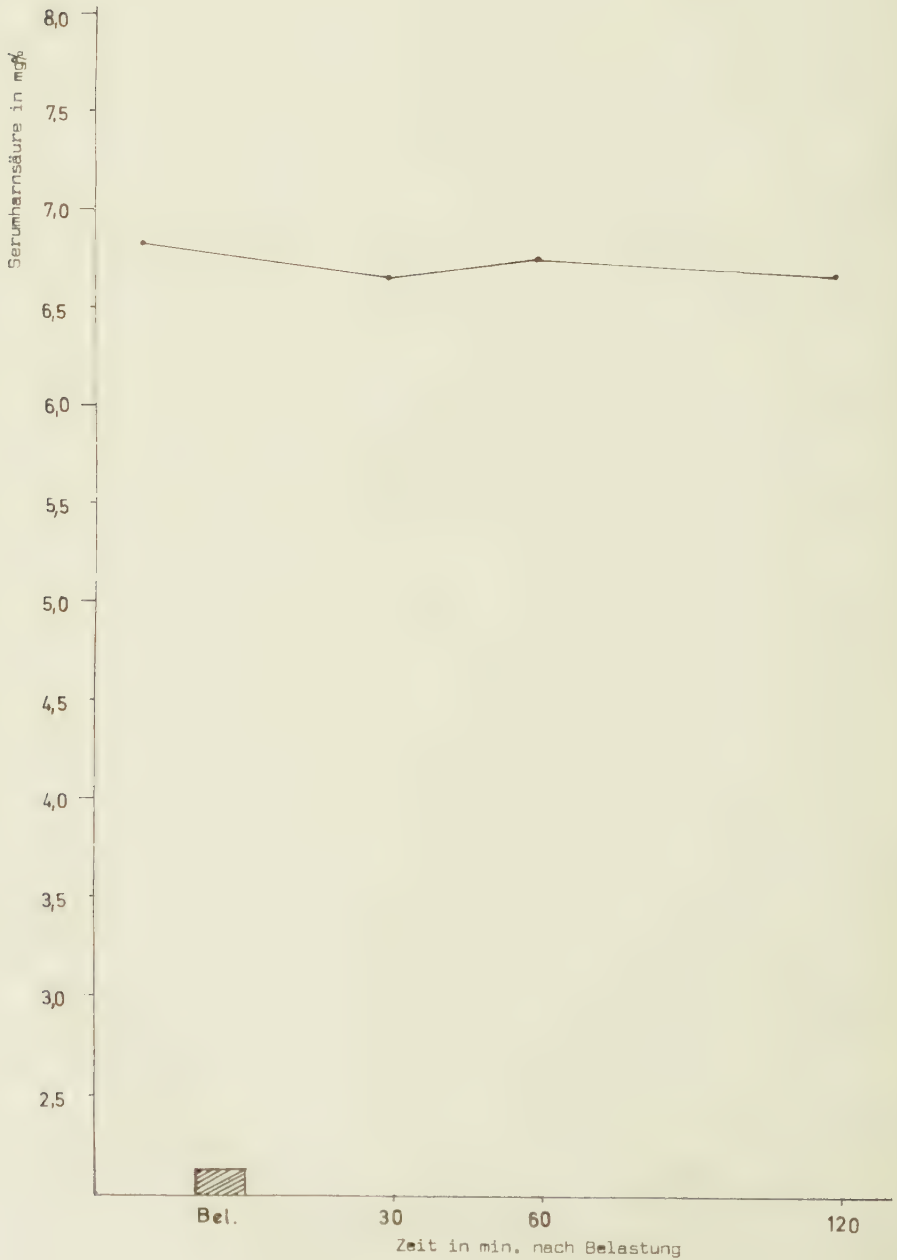


4. Sch.B. , männl. , 59 J.



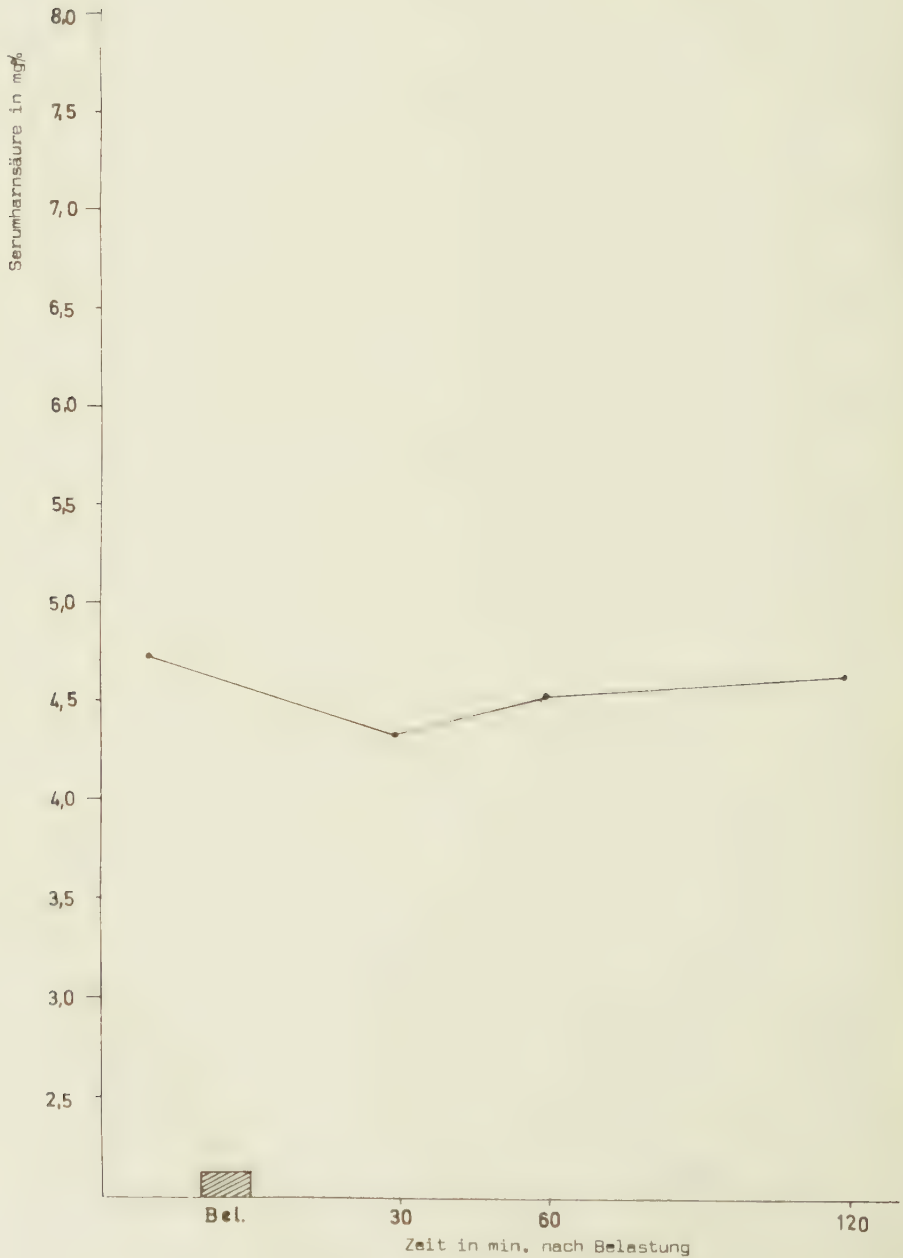
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

5. K.W., männl., 68 J.



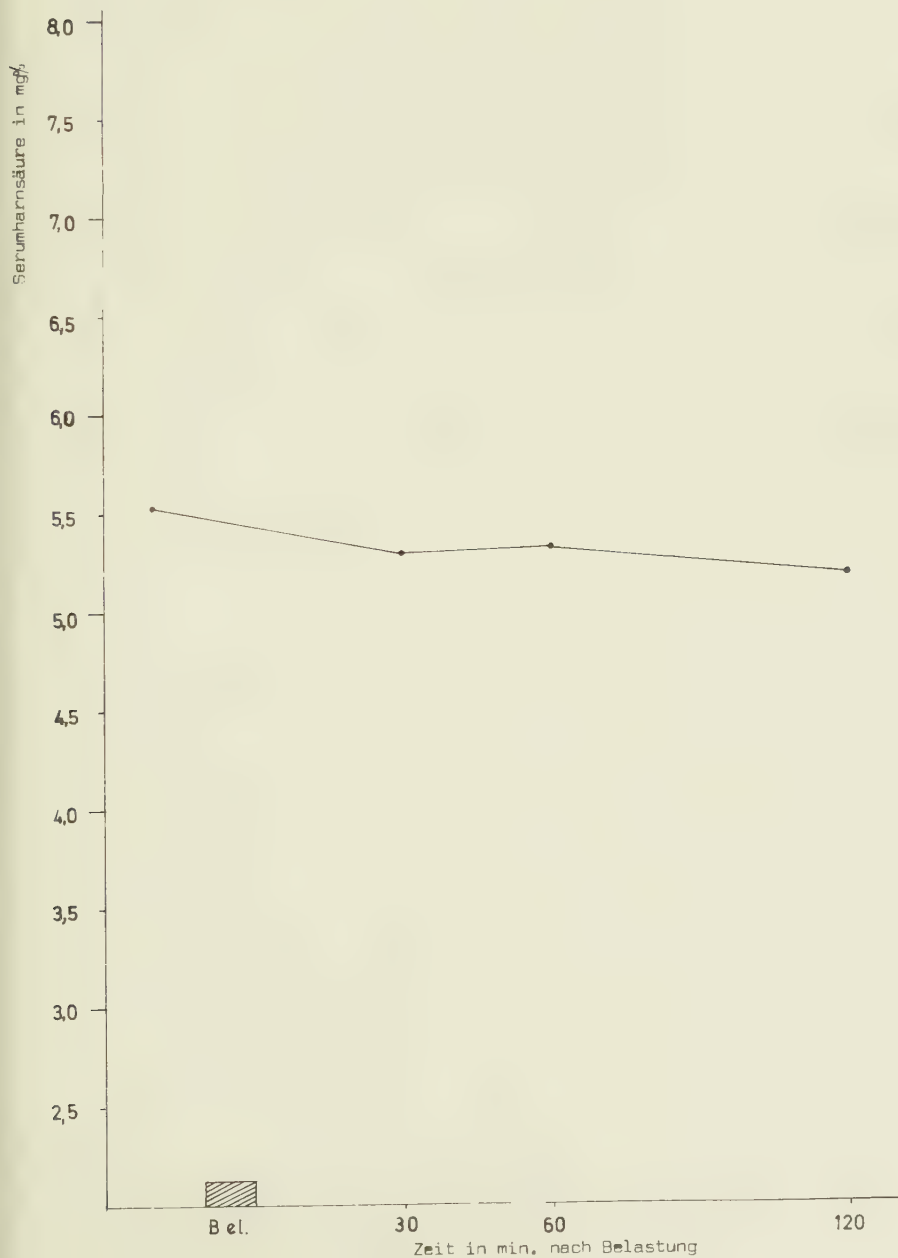
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

7. F.D., weibl., 53 J.

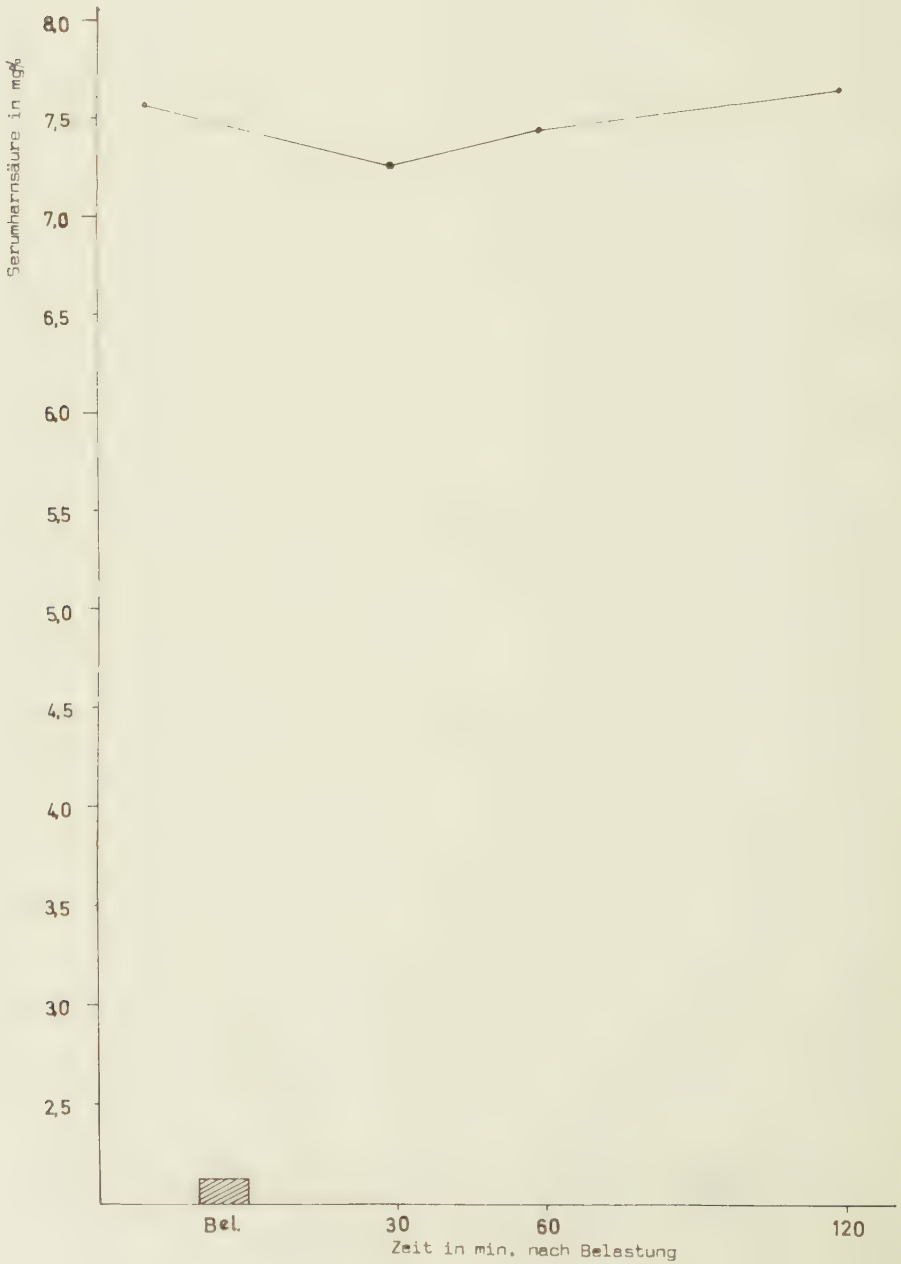


VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

B. M.M., männl., 47 J.

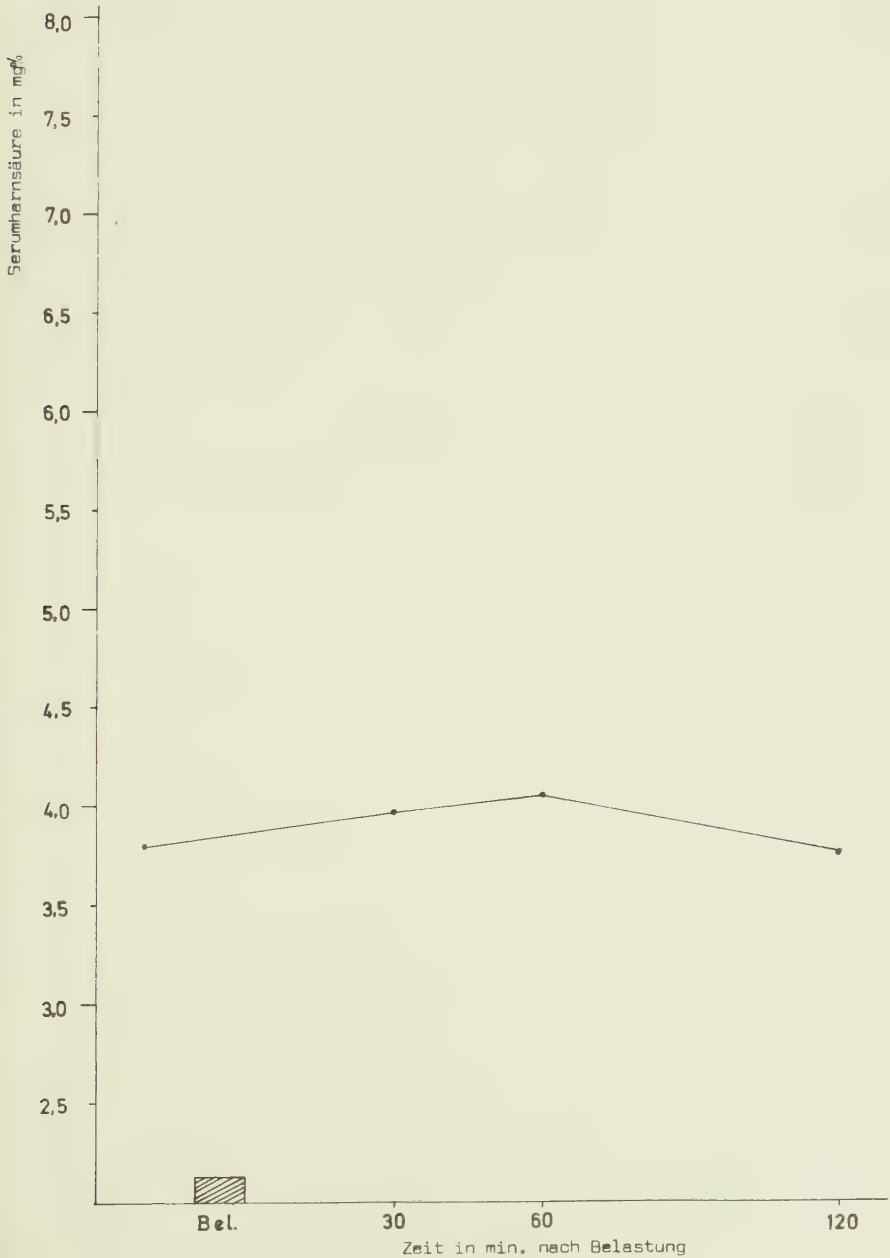


VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG
9. H.G. , männl. , 53 J.



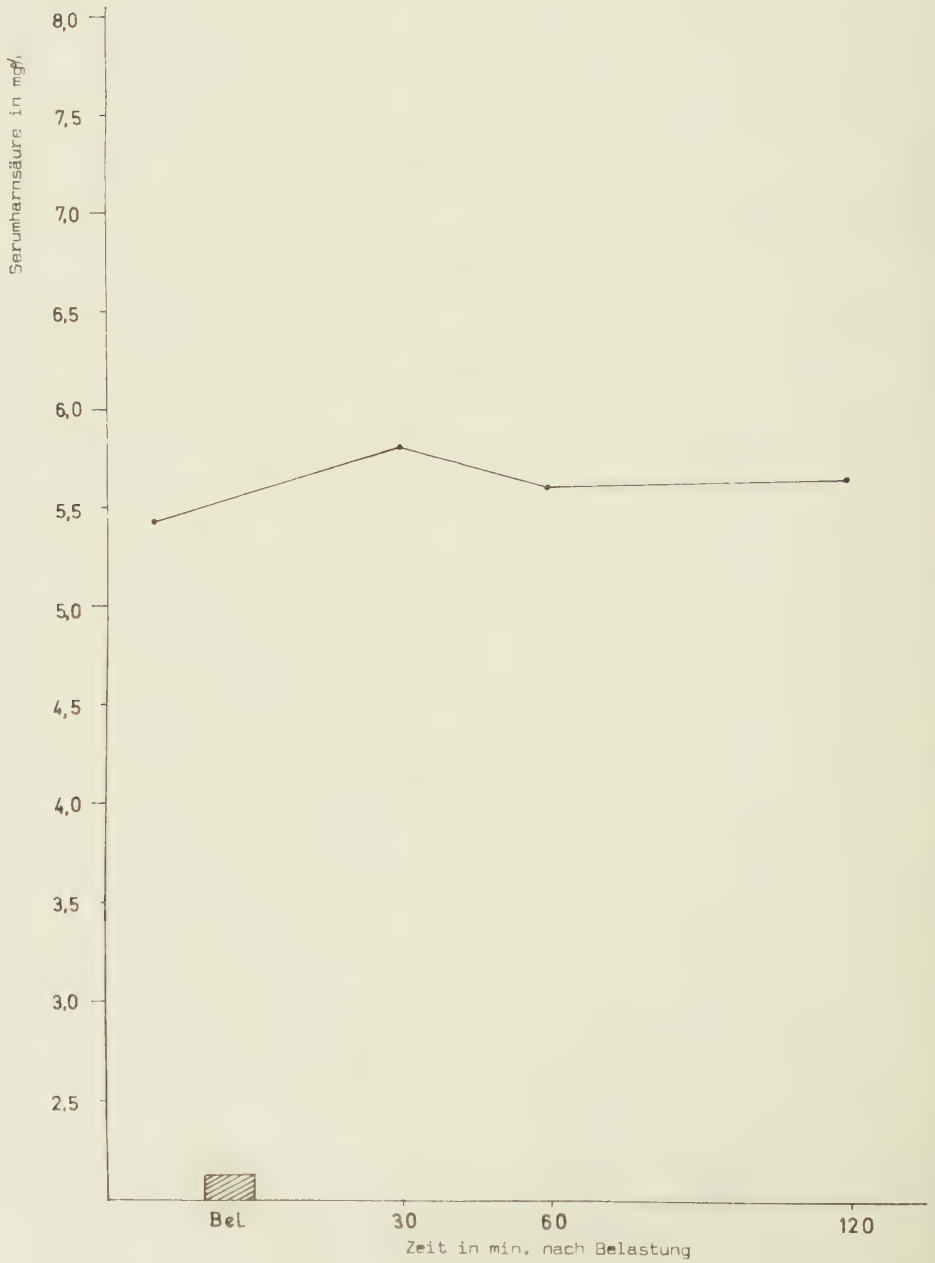
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

10. H.B-S., weibl., 49J.



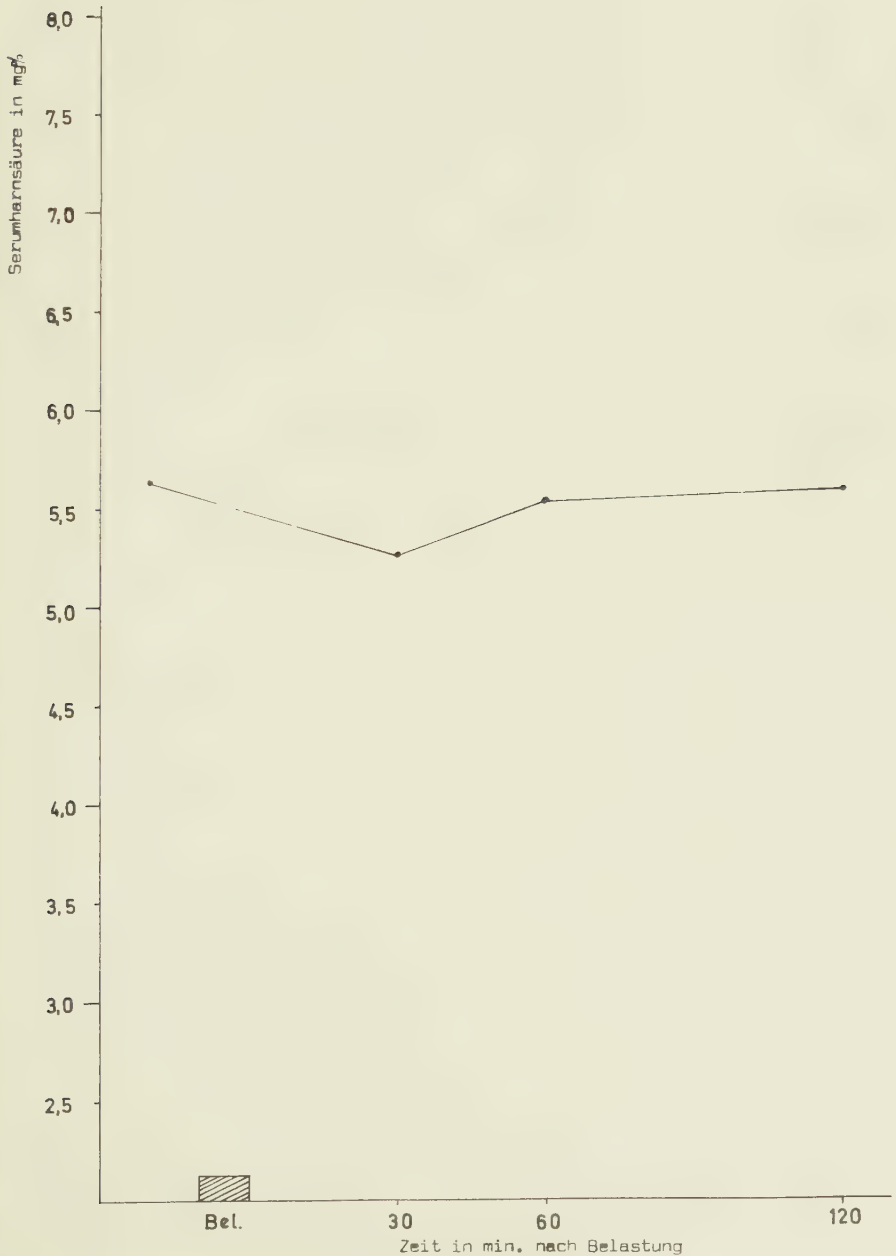
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREKONZENTRATION BEI BELASTUNG

11. 8. 1911, 10. 11. 1911.



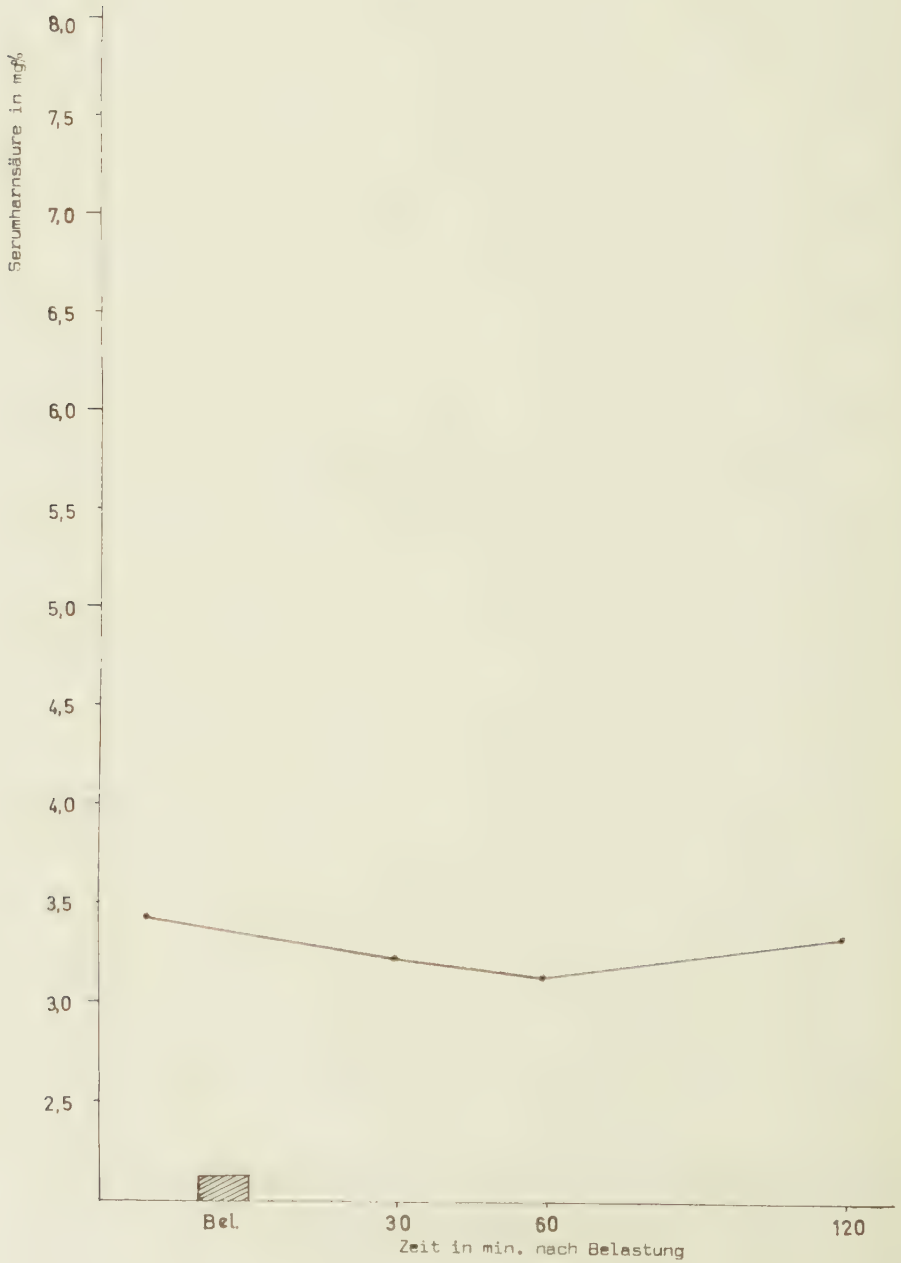
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

12. K.O. , männl. , 48 J.



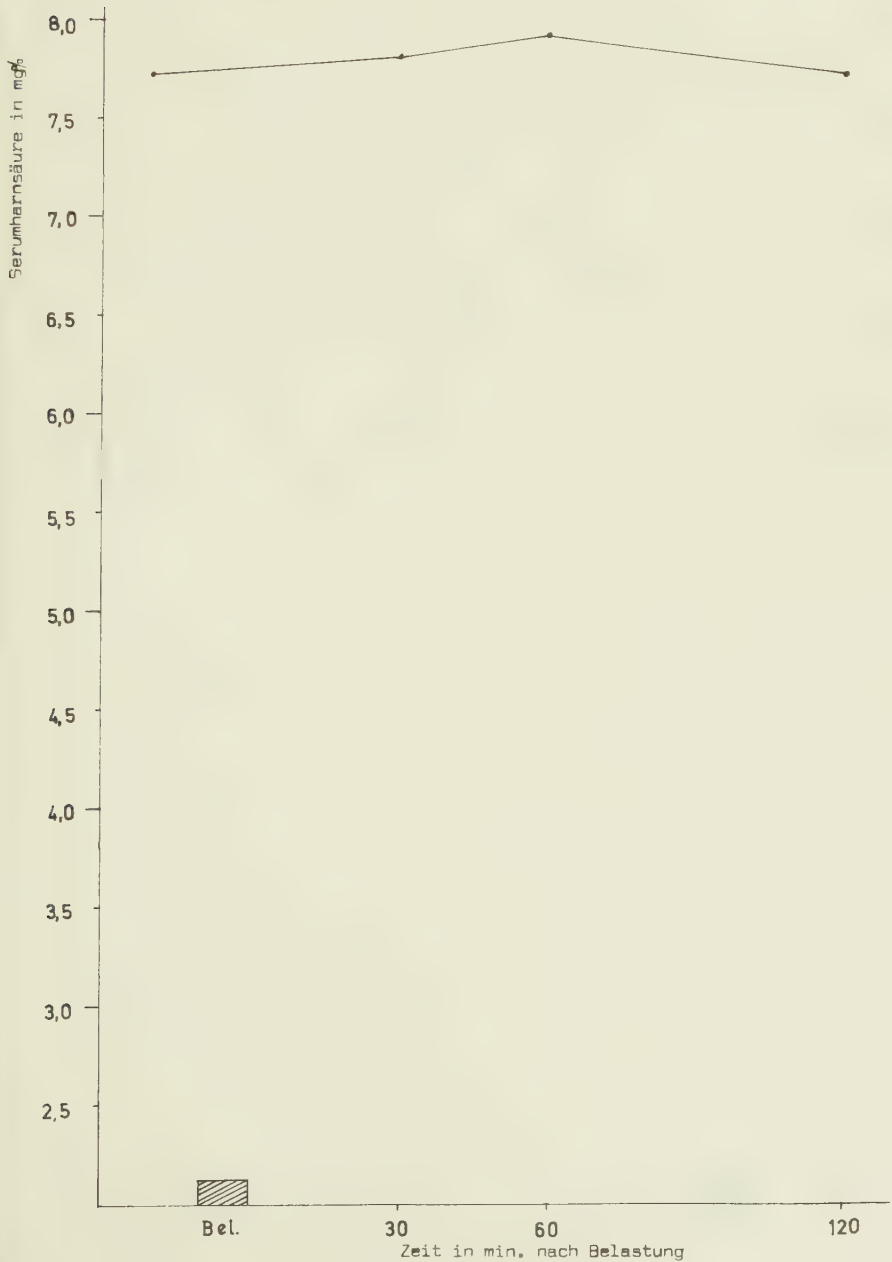
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

13. S.G., weibl., 42 J.



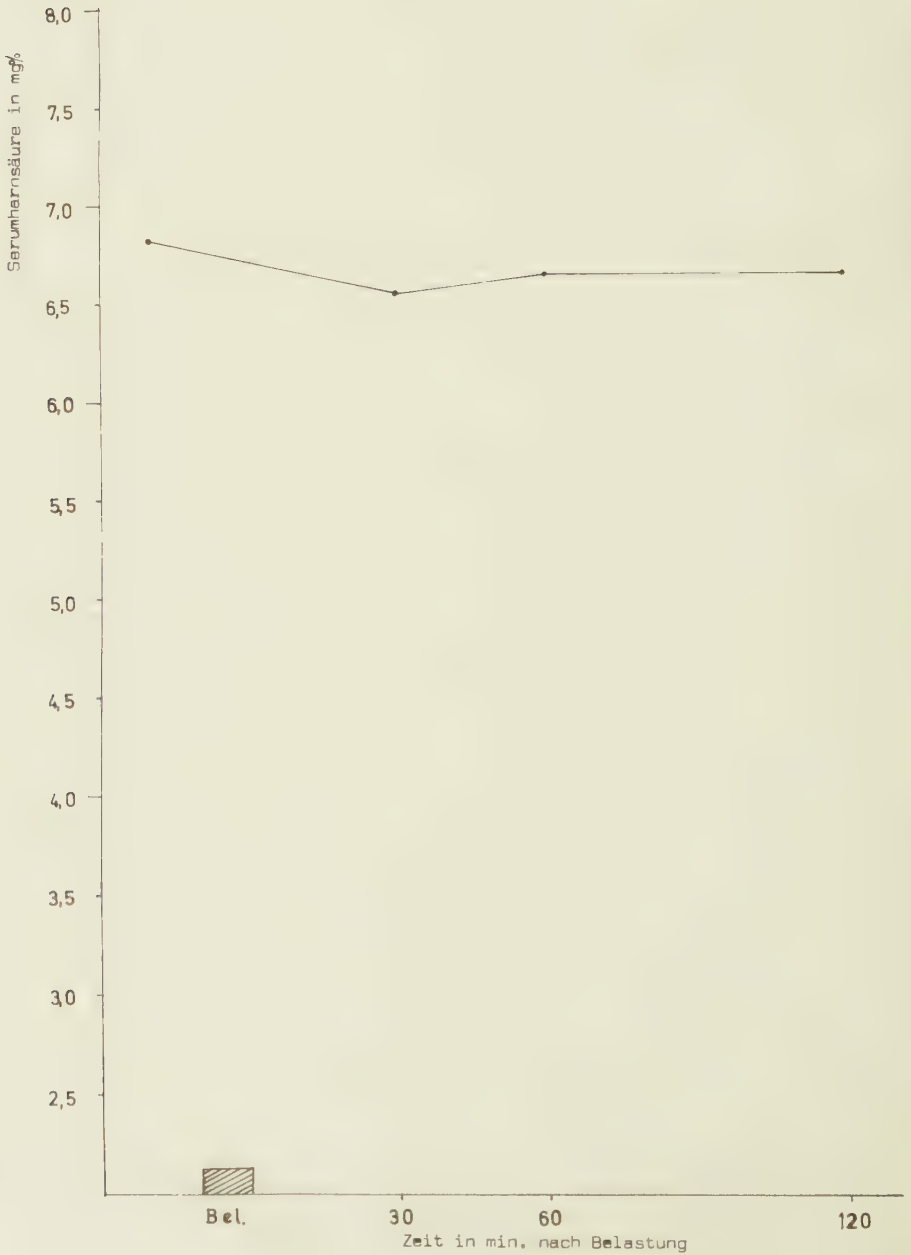
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

14. X.U., männl., 53 J.



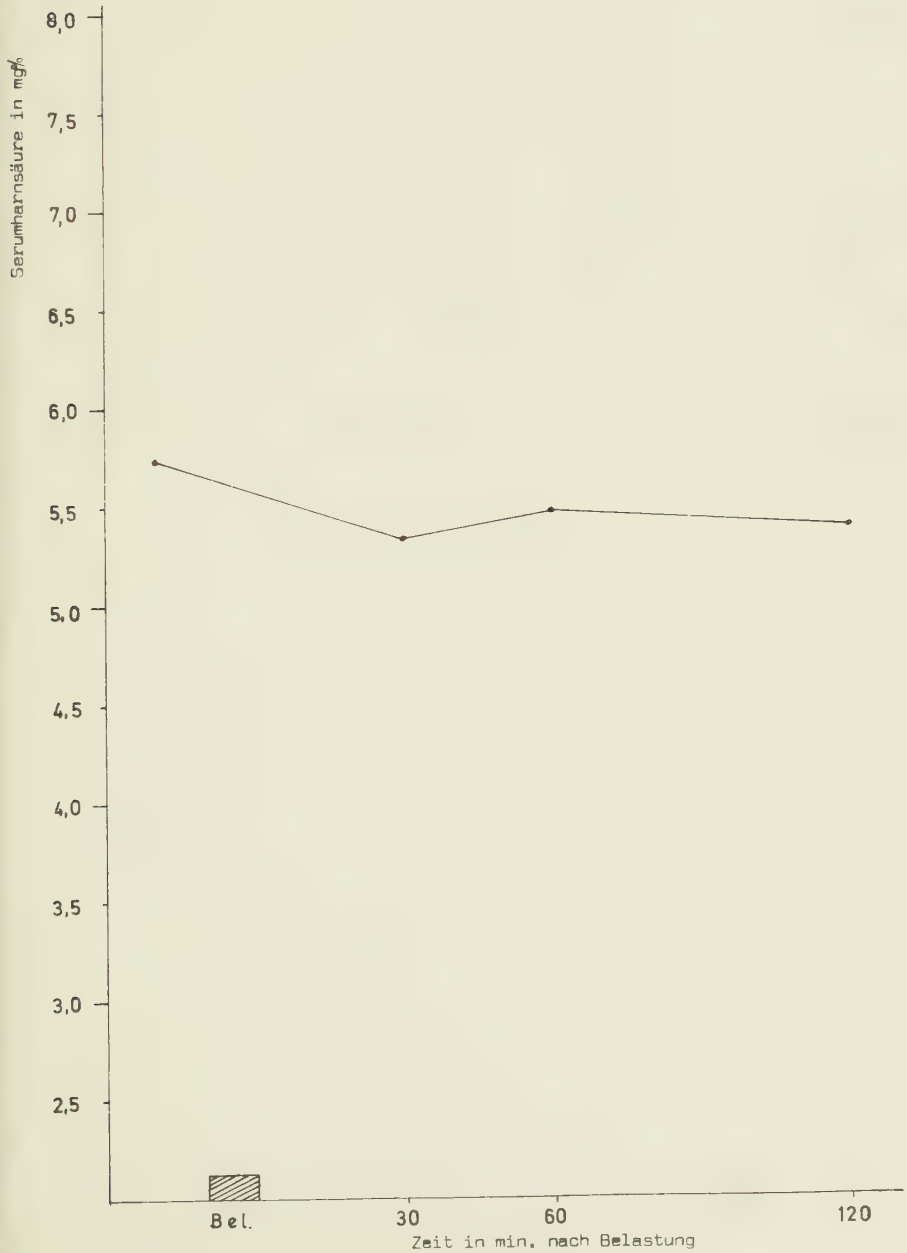
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

15. B.M., männl., 34 J.



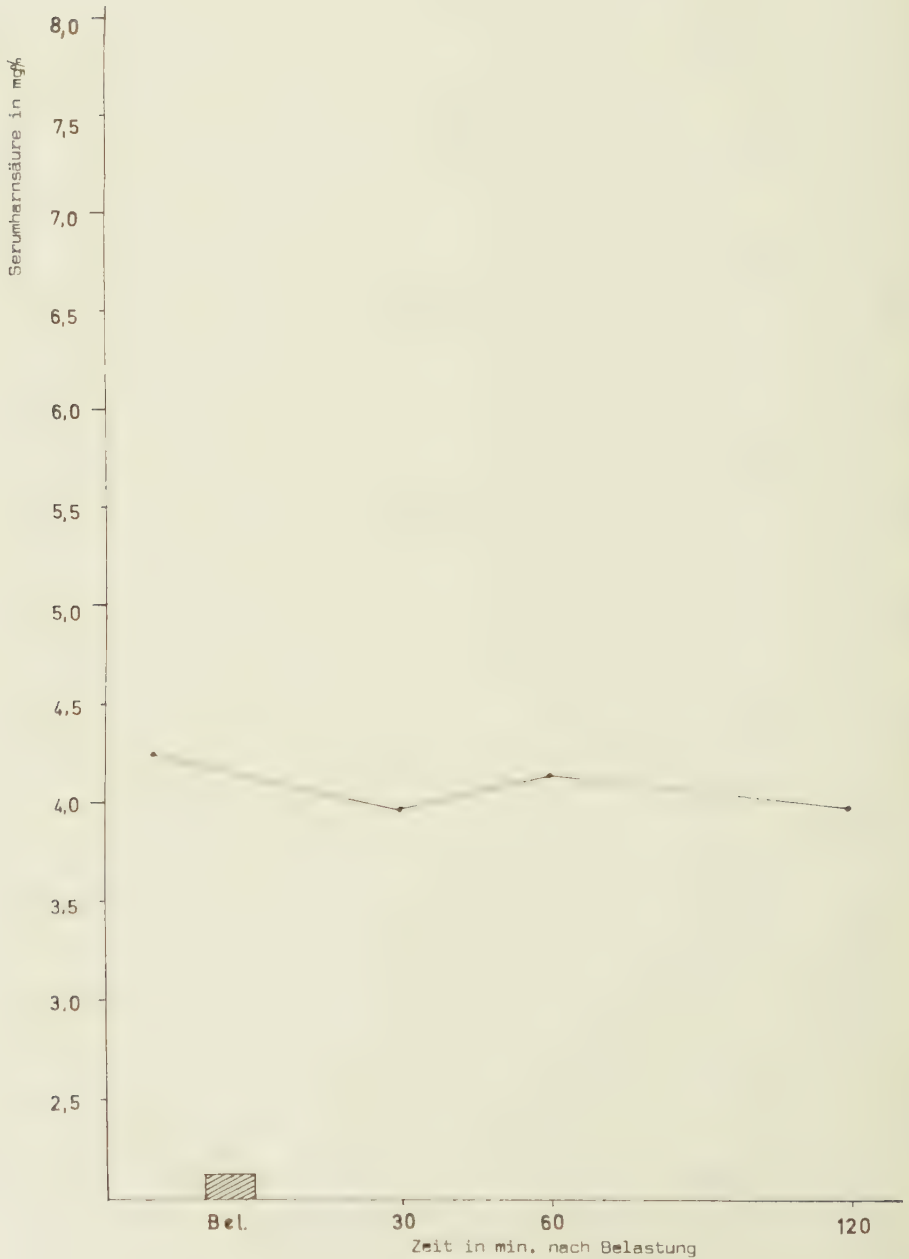
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

16. A.D. , männl. , 42 J.



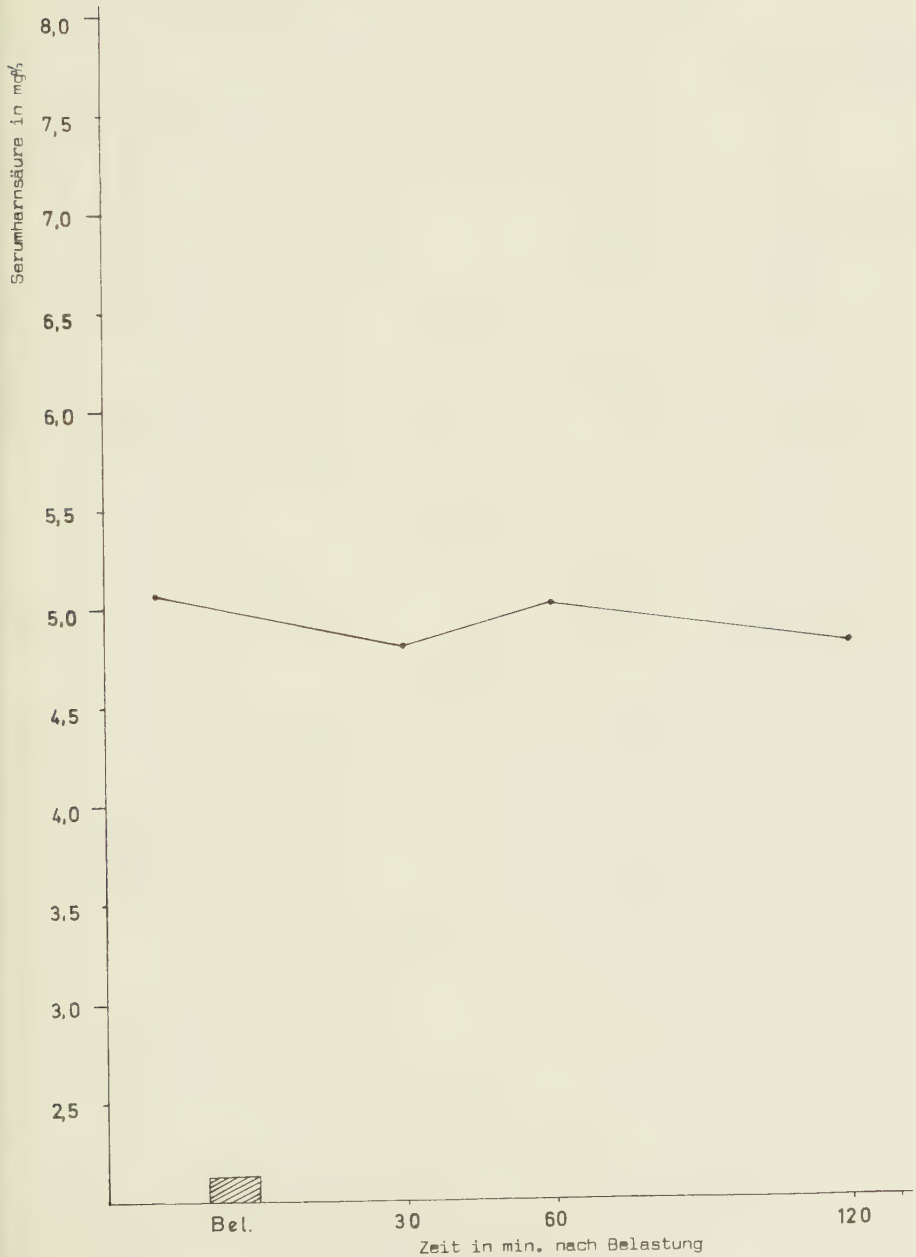
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

17. H.R., männl., 41 J.



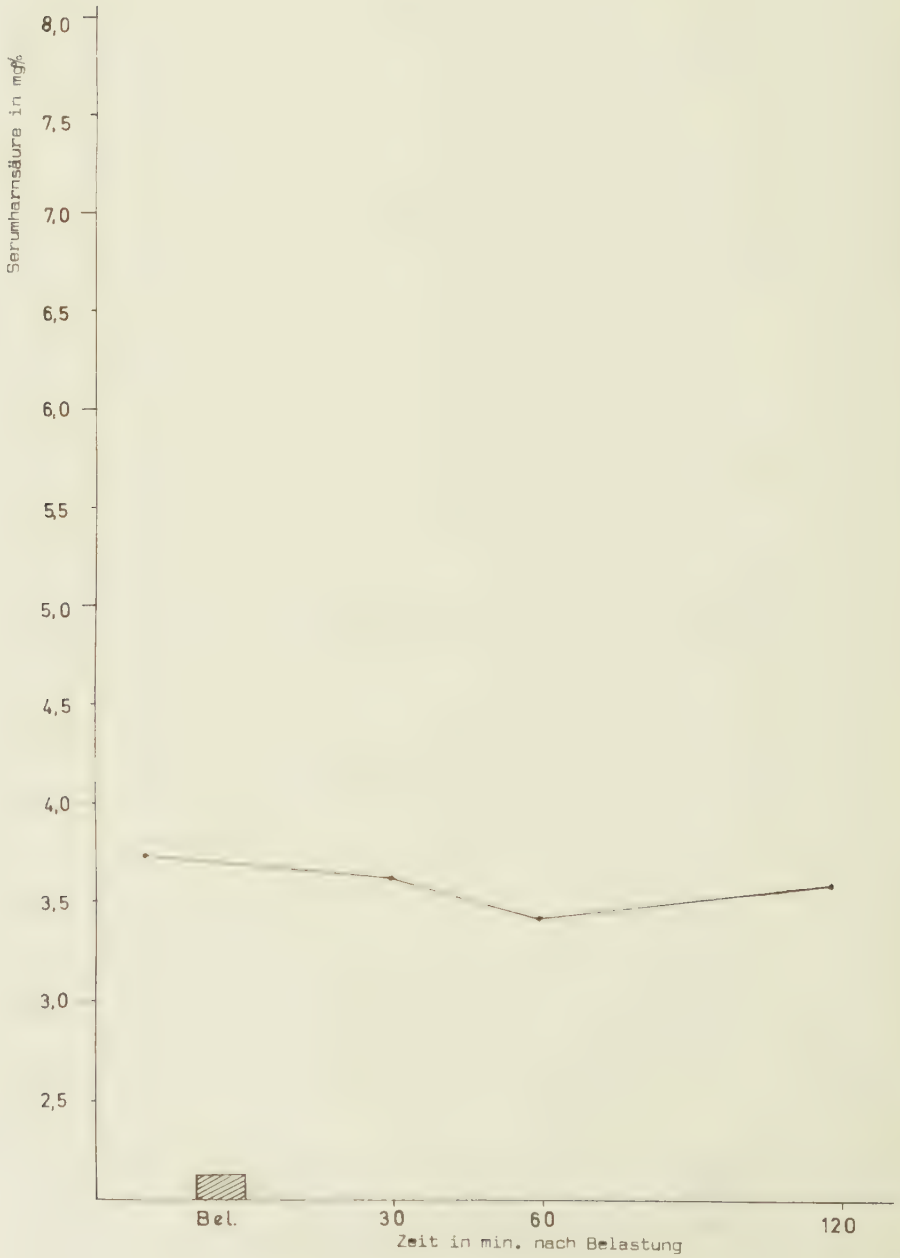
VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

18. O.M. , weibl. , 55 J.



VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

19. S.B., weibl., 46 J.



VERLAUF DER SERUMHARNsäUREWERTE BEI BELASTUNG

ÄNDERUNG GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT 30 MINUTEN NACH BELASTUNG :

	Anstieg	Abfall	prozentuale Änderung
1. R.H. , männl. , 55 J.		0,50 mg%	- 10,12 %
2. N.H. , männl. , 48 J.		0,16 mg%	- 4,30 %
3. S.F. , männl. , 59 J.		0,29 mg%	- 4,98 %
4. Sch.B. männl. , 59 J.		0,18 mg%	- 3,15 %
5. K.W. , männl. , 68 J.		0,17 mg%	- 2,48 %
6. C.T. , männl. , 45 J.	0,21 mg%		+ 3,73 %
7. F.D. , weibl. , 63 J.		0,38 mg%	- 8,05 %
8. M.M. , männl. , 47 J.		0,22 mg%	- 3,98 %
9. H.G. , männl. , 53 J.		0,32 mg%	- 4,21 %
10. H.B-S. weibl. , 49 J.	0,19 mg%		+ 4,76 %
11. E.R. , männl. , 41 J.	0,36 mg%		+ 6,19 %
12. K.O. , männl. , 48 J.		0,37 mg%	- 6,54 %
13. S.G. , weibl. , 42 J.		0,22 mg%	- 6,37 %
14. X.U. , männl. , 53 J.	0,12 mg%		+ 1,53 %
15. B.M. , männl. , 34 J.		0,27 mg%	- 3,95 %
16. A.D. , männl. , 42 J.		0,39 mg%	- 6,78 %
17. H.R. , männl. , 41 J.		0,25 mg%	- 5,92 %
18. O.M. , weibl. , 56 J.		0,24 mg%	- 4,71 %
19. S.B. , weibl. , 46 J.		0,10 mg%	- 2,68 %

VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERTE BEI BELASTUNG

ÄNDERUNG GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT 50 MINUTEN NACH BELASTUNG :

	Anstieg	Abfall	prozentuale Änderung
1. R.H. , männl. , 55 J.		0,56 mg%	- 11,33 %
2. N.H. , männl. , 48 J.		0,22 mg%	- 5,91 %
3. S.F. , männl. , 59 J.		0,21 mg%	- 3,60 %
4. Sch.B. männl. , 59 J.		0,10 mg%	- 1,75 %
5. K.W. , männl. , 68 J.		0,11 mg%	- 1,61 %
6. C.T. , männl. , 45 J.	0,19 mg%		+ 3,38 %
7. F.D. , weibl. , 63 J.		0,19 mg%	- 4,02 %
8. M.M. , männl. , 47 J.		0,19 mg%	- 3,44 %
9. H.G. , männl. , 53 J.		0,15 mg%	- 1,97 %
10. H.B-S. weibl. , 49 J.	0,25 mg%		+ 6,57 %
11. E.R. , männl. , 41 J.	0,15 mg%		+ 2,75 %
12. K.O. , männl. , 48 J.		0,10 mg%	- 1,76 %
13. S.G. , weibl. , 42 J.		0,30 mg%	- 8,69 %
14. X.U. , männl. , 53 J.	0,23 mg%		+ 2,97 %
15. B.W. , männl. , 34 J.		0,16 mg%	- 2,34 %
16. A.D. , männl. , 42 J.		0,26 mg%	- 4,52 %
17. H.R. , männl. , 41 J.		0,06 mg%	- 1,42 %
18. D.M. , weibl. , 56 J.		0,06 mg%	- 1,17 %
19. S.B. , weibl. , 46 J.		0,30 mg%	- 8,06 %

VERLAUF DER SERUMHARNSÄUREWERT BEI BELASTUNG

ÄNDERUNG GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT 120 MINUTEN NACH BELASTUNG :

	Anstieg	Abfall	prozentuale Änderung
1. R.H. , männl. , 55 J.		0,40 mg%	- 8,09 %
2. N.H. , männl. , 48 J.		0,42 mg%	- 11,29 %
3. S.F. , männl. , 59 J.		0,38 mg%	- 6,52 %
4. Sch.B. männl. , 59 J.		0,23 mg%	- 4,03 %
5. K.W. , männl. , 68 J.		0,17 mg%	- 2,48 %
6. C.T. , männl. , 45 J.	0,20 mg%		+ 3,55 %
7. F.D. , weibl. , 63 J.		0,08 mg%	- 1,69 %
8. M.M. , männl. , 47 J.		0,32 mg%	- 5,79 %
9. H.G. , männl. , 53 J.	0,05 mg%		+ 0,65 %
10. H.B-S. weibl. , 49 J.		0,04 mg%	- 1,05 %
11. E.R. , männl. , 41 J.	0,18 mg%		+ 3,30 %
12. K.O. , männl. , 48 J.		0,03 mg%	- 0,53 %
13. S.G. , weibl. , 42 J.		0,09 mg%	- 2,60 %
14. X.U. , männl. , 53 J.	0,05 mg%		+ 0,64 %
15. B.M. , männl. , 34 J.		0,18 mg%	- 2,63 %
16. A.D. , männl. , 42 J.		0,32 mg%	- 5,56 %
17. H.R. , männl. , 41 J.		0,24 mg%	- 5,68 %
18. O.M. , weibl. , 56 J.		0,27 mg%	- 5,30 %
19. S.B. , weibl. , 46 J.		0,15 mg%	- 4,03 %

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Barman, Th. E.
Enzyme Handbook
Berlin, Heidelberg, New York 1969
- (2) Benedict, J. D., M. Roche, T. F. Yü, E. J. Bien, A. B. Gutman, De W. Stetten
Incorporation of glycine nitrogen into uric acid in normal and gouty man
Metabolism: Clinical and experimental (New York) 1 (1952), S. 3
- (3) Bergmeyer, H. U. (Ed.)
Methoden der enzymatischen Analyse
Weinheim/Bergstraße 1974
- (4) Bodechtel, G.
Erkrankungen des peripheren Nervensystems
in: Bodechtel, G. (Ed.)
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder
Stuttgart 1974
- (5) Bosco, J. S., J. E. Greenleaf, R. L. Kaye, E. G. Averkin
Reduction of serum uric acid in young men during physical training
American journal of cardiology (New York) 25 (1970), S. 46
- (6) Bourne, G. H. (Ed.)
The structure and function of muscle
New York und London 1973
- (7) Bourne, G. H., M. N. Golarz
Human muscular dystrophy as an aberration of the connective tissue
Nature (London) 183 (1959) S. 1741
- (8) Burch, R. E., N. Kurke
The effect of lactate infusion on serum uric acid
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York) 127 (1968), S. 17

- (9) Burian, R., H. Schur
Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere (Berlin) 80 (1900), S. 241
- (10) Catel, W., J. Schmidt
Über familiäre gichtische Diathese in Verbindung mit zerebralen und renalen Symptomen bei einem Kleinkind
Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig) 84 (1959), S. 2145
- (11) Cumings, J. N. (Ed.)
Biochemical aspects of nervous diseases
London und New York 1972
- (12) Dosman, J. A., J. C. Crawhall, G. A. Klassen
Uric acid metabolism following acute myocardial infarction
in: Sperling, O., A. de Vries, J. B. Wyngaarden (Ed.)
Purine metabolism in man
Advances in experimental medicine and biology, Vol. 41 B,
New York und London 1974
- (13) Friedman, M., S. O. Byers
Distribution of uric acid in rat tissue and its production in tissue homogenates
American journal of Physiology (Washington) 172 (1953), S. 29
- (14) Greger, R., F. Lang, P. Deetjen
Renale Harnsäurebehandlung
in: Bohle, A., G. E. Schubert (Ed.)
Fortschritte der Nephrologie.
Niere und Stoffwechsel. Juxtaglomerulärer Apparat.
7. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie Stuttgart
und New York 1970
- (15) Gutman, A. B., T. F. Yü
Uric acid metabolism in normal man and in primary gout
New England journal of medicine (Boston) 273 (1965), S. 252

- (16) Haldane, J. B. S.
Origin of man
Nature (London) 176 (1955), S. 169
- (17) Harbers, E.
Die Nukleinsäuren
Stuttgart 1964
- (18) Henderson, J.F., A. R. P. Paterson
Nucleotide Metabolism
New York und London 1973
- (19) Hohenegger, M., W. Bresnik
Zur Tagesrhythmik der renalen Harnsäureausscheidung bei Gicht-
kranken
Wiener Zeitschrift für innere Medizin und ihre Grenzgebiete
50 (1969), S. 420
- (20) Holmes, E. W., J. A. McDonald, J. McCord, J. B. Wyngaarden,
W. N. Kelley
Human Glutamine Phosphoribosylphosphate Amidotransferase
Journal of biological chemistry (Baltimore) 248 (1973), S. 144
- (21) Hopf, H. C.
Moderne Diagnostik peripherer Nervenkrankheiten
Münchener medizinische Wochenschrift 108 (1966), S. 253
- (22) Kageyama, N.
A direct colorimetric determination of uric acid in serum and
urine with uricase-catalase system
Clinica chimica acta (Amsterdam) 31 (1971), S. 421
- (23) Krizek, V., P. Stepanek
Die Heilgymnastik bei der Gicht
Therapiewoche (Karlsruhe) 16 (1966), S. 362
- (24) Lahoda, F.
Klinische Aspekte der Gicht
Medizinische Monatsschrift (Stuttgart) 24 (1970), S. 148

- (25) Lahoda, F.
Der erhöhte Harnsäurespiegel bei der Dystrophia musculorum
progressiva Erb
Medizinische Monatsschrift (Stuttgart) 26 (1972), S. 558
- (26) Lahoda, F., A. Ross
Neurologische Komplikationen bei Uricopathie
Münchener medizinische Wochenschrift 114 (1972), S. 441
- (27) Lesch, M., W. L. Nyhan
A familial disorder of uric acid metabolism and central ner-
vous system dysfunction
American journal of medicine (New York) 36 (1964), S. 561
- (28) Machtey, I., A. Meer
On the problem of hyperuricaemia in certain physiological
stress conditions
in: Sperling, O., A. de Vries, J. B. Wyngaarden (Ed.)
Purine metabolism in man
Advances in experimental medicine and biology, Vol. 41 B
New York und London 1974
- (29) Mackh, W.
Progressive Muskelatrophien (chronische Polyneuritis?) bei
Gicht
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde (Berlin) 122 (1931),
S. 202
- (30) Matheson, D. F.
Incorporation of ^{14}C -glycine into protein of the adult rat
peripheral nerve: effects of inhibitors
Journal of neurochemistry (London) 15 (1968), S. 179
- (31) Mertz, D. P.
Gicht. Grundlagen, Klinik und Therapie.
Stuttgart 1973
- (32) Mertz, D. P.
Vergleichende Untersuchungen der enzymatischen Bestimmung von
Harnsäure mit einer einfachen kolorimetrischen Methode
Klinische Wochenschrift (Berlin) 51 (1973), S. 96

- (33) Nash, T.
The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the
Hantzsch reaction
Biochemical Journal (Cambridge) 55 (1953), S. 416
- (34) Nichols, J., A. T. Miller jr., E. P. Hiatt
Influence of muscular exercise on uric acid excretion in man
Journal of applied physiology (Washington) 3 (1951), S. 501
- (35) Oh, J. H., J. B. Dosseter, I. T. Beck
Kinetics of uric acid transport und its production in rat
small intestine.
Canadian journal of physiology and pharmacology (Ottawa) 45
(1967), S. 121
- (36) Orowan, E.
The origin of man
Nature (London) 175 (1955), S. 683
- (37) Peters, J. P., D. D. van Slyke
Quantitative clinical chemistry. I. Interpretation.
Baltimore 1946
- (38) Praetorius, E., Poulsen, H.
Enzymatic determination of uric acid with detailed directions.
Scandinavian journal of clinical and Laboratory investigation
(Oslo) 5 (1953), S. 273
- (39) Quick, A. J.
The effect of exercise on the excretion of uric acid.
Journal of biological chemistry (Baltimore) 110 (1935), S. 107
- (40) Rakestraw, N.W.
The effect of muscular exercise upon certain common blood
constituents.
Journal of biological chemistry (Baltimore) 47 (1921), S. 565
- (41) Schmidt, H., E. Gadermann, K. D. Voigt
Zum Energiestoffwechsel von Leistungssportlern unter Wett-
kampfbedingungen.
Medizinische Welt (Berlin) 21 (1970), S. 1675

- (42) Schrader, A.
Erkrankungen und Schädigungen des peripheren Nerven
in: Ficher, A. V., R. Herget, G. Mollwitz (Ed.)
Das ärztliche Gutachten im Versicherungswesen, Bd. II
München 1969
- (43) Simkin, P. A.
Uric acid binding to serum proteins: differences among species
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York) 139 (1972), S. 604
- (44) Siven, V. O.
Über den Purinstoffwechsel des Menschen
I. Sind die Purinkörper intermediäre oder terminale Stoffwechselprodukte?
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere (Berlin) 145 (1912), S. 283
- (45) Thefeld, W., H. Hoffmeister, E.-W. Busch, P. U. Koller, J. Vollmar
Normalwerte der Serumharnsäure in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem neuen enzymatischen Farbtest
Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig) 98 (1973), S. 380
- (46) Weiner, I. M., G. H. Mudge
Renal tubular mechanisms für excretion of organic acids and bases
American journal of medicine (New York) 36 (1964), S. 743
- (47) Wieck, H. H.
Probleme der Polyneuritiden
Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete (Leipzig) 23 (1955), S. 379
- (48) Wyngaarden, J. B.
Purine metabolism in man
Tel Aviv 1973

- (49) Wyngaarden, J. B., W. N. Kelley
Gout
in: Stanburg, J. B., J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (Ed.)
The Metabolic Basis of Inherited Disease
New York 1972
- (50) Zachau-Christiansen, B.
The rise in the serum uric acid during muscular exercise
Scandinavian journal of clinical and Laboratory investigation
(Oslo) 11 (1959), S. 57
- (51) Zins, G. R., I. M. Weiner
Bidirectional urate transport limites to the proximal tubule
in dogs
American journal of physiology (Washington) 215 (1968), S.
411

LEBENS LAUF

Ich, Günter D. Müller, wurde am 19. 5. 1949 als Sohn des Elektro-
meisters Franz X. Müller und seiner Ehefrau, Anna, in Metten geboren.
Dort besuchte ich von 1955 bis 1959 die Volksschule und trat an-
schließend in das dortige humanistische Gymnasium über, wo ich 1969
die Hochschulreife erlangte. Von 1969 bis 1975 studierte ich an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München Medizin und erhielt am
13. 1. 1976 die Berechtigung zur Betätigung als Medizinalassistent.
Von Januar 1976 bis August 1976 war ich als solcher an der chirur-
gischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Rotthalmünster tätig. Der-
zeit bin ich an der I. Medizinischen Klinik Großhadern in München
beschäftigt.

